

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
und dem
Zentrum für Dermatologie, Andrologie und Venerologie

Einfluß androgener Hormone auf quantitativ gemessene Plasmaproteine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Hugo Dörrhöfer
aus Flörsheim/Main

Gießen 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
und dem
Zentrum für Dermatologie, Andrologie und Venerologie

Einfluß androgener Hormone auf quantitativ gemessene Plasmaproteine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Hugo Dörrhöfer
aus Flörsheim/Main

Gießen 1974



Dekan

Prof. Dr. G. Ringleb

Betreuer der Arbeit

Prof. Dr. G. W. Bachmann

1. Berichterstatter

Prof. Dr. G. Gundlach

2. Berichterstatter

Prof. Dr. W. Meyhöfer

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	1
2 Literaturberichte	3
2.1 Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen unter Androgenen und anabolen Steroiden in der Literatur	3
2.2 Konzentrationsänderungen der Blutfettwerte unter Androgenen und anabolen Steroiden in der Literatur	5
2.3 Veränderungen der Schilddrüsentests T_3 und T_4 unter Androgenen und anabolen Steroiden in der Literatur	7
3 Eigene Untersuchungen zum Einfluß androgener Hormone auf die Konzentrationen der Plasmaproteinen und der Blutfette, als auch auf die T_3 und T_4 -Schilddrüsentests	9
3.1 Material und Methoden	9
3.1.1 Unterteilung der Patienten in Gruppen	9
3.1.2 Androgene und anabole Hormone	10
3.1.3 Behandlung der Seren	15
3.1.4 Oudin-Methode	16
3.1.5 Cholesterin- und Triglyceridbestimmung	18
3.1.6 T_3 und T_4 -Schilddrüsentests	19
3.1.7 Statistik	19
3.2 Ergebnisse	
3.2.1 Vergleich zwischen der Gruppe I (Androgenmangel) und der Gruppe II (Kontrollgruppe)	20
3.2.2 Vergleich zwischen der Gruppe I (Androgenmangel) und den Gruppen III und IV (nach Androgensubstitution)	22
3.2.3 Konzentrationsschwankungen unter der Therapie (parenteral Testosteronönanthath) in Gruppe III	24
3.2.4 Veränderungen unter der Therapie (Mesterolone-Placebo) in Gruppe IV und V	27

3.2.5	Zuordnung der Patienten aus Gruppe IV und V unter Verwendung von 20 Variablen	29
3.2.6	Vergleich der Gruppe I a und I b (Gynäkomastie und Klinefelter) mit der Gruppe II (Kontrollgruppe)	30
3.3	Ergebnisse im Einzelnen und Diskussion	33
3.3.1	Präalbumin	33
3.3.2	Albumin	34
3.3.3	Saures-alpha-1-Glykoprotein	37
3.3.4	alpha-1-Antitrypsin	39
3.3.5	alpha-2-Makroglobulin	41
3.3.6	Haptoglobin	45
3.3.7	Coeruloplasmin	46
3.3.8	alpha-2-HS-Glykoprotein	49
3.3.9	Transferrin	51
3.3.10	beta-1-a/c-Glykoprotein	53
3.3.11	beta-2-Glykoprotein I	55
3.3.12	Immunglobuline IgA, IgM und IgG	57
3.3.13	Lipoproteine	62
3.3.14	Cholesterin und Triglyceride	70
3.3.15	Gesamteiweiß	74
3.3.16	Schilddrüsenfunktion	77
4	Zusammenfassung	83
5	Literaturverzeichnis	86
	Lebenslauf	92

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand in dem Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Friedrichstraße.

Ich danke ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. G.W. Bachmann für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Ratschläge und die Durchsicht dieser Arbeit, ebenfalls Herrn Doz. Dr. med. H.J. Medau für die freundliche Unterstützung in allen Einzelfragen.

Zu Dank verpflichtet bin ich ebenso Herrn Dr. med. H.G. Bosse, Andrologie, für die Auswahl der Patienten und die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt aber auch Frau Klapettek für ihre freundliche Hilfe in allen labortechnischen Fragen.

Hugo Dörrhöfer

1 Einleitung

Die Einführung von immunologischen Bestimmungsmethoden zur quantitativen Erfassung von Serumeiweißveränderungen in das Routinelabor hat zu einer wesentlichen Bereicherung der Untersuchungsverfahren geführt.

Im Gegensatz zur Elektrophorese werden die einzelnen Plasmatroteine von ihrer Antigenität her erfaßt und in ihrer Menge exakt bestimmt.

Diese Verfeinerung der Nachweismethode kann mit dazu beitragen, die Diagnostik zu erleichtern und zu akzentuieren.

Auch geringfügige Veränderungen in der Proteinzusammensetzung - sei es physiologischerweise oder durch Beeinflussung von außen - können jetzt erkannt und müssen in ihrer Bedeutung erfaßt werden.

Eine Schwangerschaft z.B. führt schon sehr frühzeitig zu ausgeprägten, typischen Verschiebungen des Serumeiweißbildes (21).

Fast gleichstark sind die Veränderungen der Zusammensetzung unter der Einnahme von oralen Antikonceptiva. Auch hier findet man charakteristische Bilder in Abhängigkeit von der oestrogenen und gestagenen Potenz des Präparates (21).

Für uns war es nun in diesem Zusammenhang interessant, ob männliche Sexualhormone einen ähnlich starken und gegebenenfalls antagonistischen Effekt ausüben.

Das Ziel unserer Untersuchungen bestand darin, eine mögliche Abweichung der Plasmaproteinzusammensetzung bei Patienten mit einem nachgewiesenen Androgendefizit aufzudecken und anschließend gegebenenfalls eine Normalisierung durch Gabe von physiologischen Dosen androgener Substanzen (parenteral bzw. oral) zu erreichen.

Gleichzeitig interessierte uns noch das Verhalten der Blutfette und ihre Korrelation zu den gleichfalls gemessenen Trägerproteinen.

Ob auch die Konzentration der Proteine, die als Trägerproteine für Schilddrüsenhormone gelten (TbG selbst konnte noch nicht routinemäßig bestimmt werden) in Beziehung stehen zu den Veränderungen des Thyroxinspiegels (T_4 -Test) und der Absättigung mit Schilddrüsenhormonen (T_3 -Test), soll die vorliegende Arbeit klären helfen.

2 Literaturberichte

2.1 Konzentrationsänderungen von Plasmaproteinen unter androgenen + anabolen Steroiden in der Literatur

Die überwiegende Mehrzahl aller Berichte zu diesem Thema wurden an Hand von papierelektrophoretischen Beobachtungen erstellt. Eine quantitative Messung einiger Plasmaproteine mit immunologischen Methoden erfolgte einzig 1971 von LUNDH and GARDNER (36). Sie arbeiteten mit der radialen Immunodiffusionstechnik nach MANCINI (37). Sie haben sechs Patienten mit impotencia coeundi und zehn Patienten mit Sichelzellanämie mit sehr hohen Dosen Testosteronoeanthat (2 x 400 mg/Woche) parenteral behandelt. In beiden Gruppen war ein signifikanter Anstieg des alpha-1-Antitrypsins und des alpha-1-sauren Glykoproteins bemerkbar, und in der Gruppe der Patienten mit Impotenz zusätzlich noch ein Anstieg des Haptoglobins und des relativen Plasmavolumens von 10 % zu verzeichnen. Albumin zeigte einen schwachen Abfall (0,1 p 0,05), wogegen sich die Konzentrationen des alpha-2-Makroglobulins, des Coeruloplasmins, des Transferrins, des beta-1-a/c-Globulins und der Immunglobuline IgG, IgA, IgM sowie der Gesamteiweißgehalt des Serums nicht änderten.

KRÜSKEMPER (32) hat 1965 den größten Teil der bis damals bekannt gewordenen Untersuchungen über die Serumeiweißveränderungen unter Behandlung mit androgenen und anabolen Steroiden zusammengestellt. Eine Einheitlichkeit der Ergebnisse ließ sich nicht erkennen.

Für die Albuminkonzentration ist in diesem Zusammenhang unter der Therapie mit androgenen Hormonen mehrfach eine zunehmende Tendenz bei Patienten mit chronischen Leber- und Nierenschäden beschrieben worden.

Er selbst fand in einer eigenen Testserie nach 2-wöchiger Behandlung mit täglich 40 mg 1-Methyl-17-beta-hydroxy-5-alpha-androst-1-en-3-on = Methenolon (Primobolan^R) bei 20 gesunden jungen Männern einen Abfall der Albuminkonzentration von 6,1 % auf 53,7 % und einen Anstieg aller anderen Globulin-

fraktionen, außer der alpha-1-Globulinfraktion, in einem dem Absinken des Albuminwertes entsprechenden Ausmaß. Der Gesamteiweißgehalt blieb unverändert (32).

Ebenfalls einen Abfall der Plasmaalbuminkonzentration fand HOFFENBERG 1962 (26).

GROSSMANN (24) sah keine deutliche Änderung des Albuminspiegels unter Norethandrolone und Nandrolone.

SEAL and DOE (48) beobachteten einen zwar leichten, aber nicht signifikanten Abfall des Albumins, sowie einen bescheidenen, aber signifikanten Anstieg der alpha-1-Globuline nach Testosteronycyclopentylpropionat 2 x 100 mg/Woche.

DICKINSON (10) konnte bei 10 gesunden Männern keine Veränderung der Albuminkonzentration bzw. des Gesamteiweißgehaltes im Serum nachweisen.

Ein Ansteigen der Albuminkonzentration im Serum bemerkte WELLER (53) bei Lebercirrhose mit vorher stark erniedrigtem Albuminspiegel und KOLLMEIER (31) bei 26 Siliko-Tuberkulose-Kranken unter Methenolon. Gleichzeitig sah letzterer einen hochsignifikanten Abfall der alpha-2-Globuline, wogegen praktisch alle anderen Autoren eine deutliche Vermehrung der elektrophoretisch gemessenen alpha-2-Globulinen als statistisch signifikant darstellen konnten (32, 49).

SEAL (48) konnte bei quantitativen Messungen des alpha-1-Antitrypsins keine Veränderungen unter Androgenen erkennen, wogegen DICKINSON (10) einen deutlichen Abfall registrierte.

Der Transferringehalt war praktisch immer vermindert (10, 24, 36, 48) und der Coeruloplasminspiegel änderte sich unter der Therapie nur unwesentlich (10, 29, 36, 48, 49, 50). In den Immunglobulinfraktionen waren ebenfalls keine signifikanten Schwankungen feststellbar (7, 10, 36).

Lipoproteinveränderungen unter Oestrogenen sind bekannt (21). Androgene verändern die Lipoproteine im entgegengesetzten Sinne. Sie führen zu einer Abnahme der alpha-Lipoproteine

bei geringerer Zunahme der beta-Lipoproteine (2, 3, 9, 18, 28, 32, 44, 46). Der Gesamteiweißgehalt ist in dem Literaturvergleich von KRÜSKEMPER (32) und in späteren Arbeiten (24, 36) meist als unverändert bzw. vermindert beschrieben worden. Steigerungen des Gesamteiweißgehaltes traten nur unter der Behandlung mit Testosteron derivaten bei Nephrosen, Hepatopathien und chronischen Infektionen mit begleitender Hypoproteinämie auf.

FELDMANN und HOFFENBERG (13, 26) wiesen auf ein signifikant erhöhtes Plasmavolumen unter Androgentherapie hin. Neben den eindeutigen Befunden bei Coeruloplasmin, Transferrin, den Immunglobulinen und den Lipoproteinen sind im Falle der übrigen Proteine meist nur widersprüchliche Angaben zu finden. Das mag einerseits an der Vielfältigkeit der verabreichten Präparate, der unterschiedlichen Dosierung und Anwendungsdauer liegen, andererseits stammen diese Befunde von recht verschiedenartigen Patientenkollektiven, die nicht bedenkenlos miteinander verglichen werden können.

Die eigenen Untersuchungen sollen die Konzentrationen von 16 verschiedenen Plasmaproteinen bei Patienten mit Androgenmangel feststellen und eine eventuelle Änderung unter nachfolgender Substitution mit Androgenen aufdecken.

2.2 Konzentrationsänderungen der Blutfettwerte unter androgenen und anabolen Hormonen in der Literatur

Die Beobachtung, daß Männer im Durchschnitt einen höheren Cholesterin- und Triglyzeridspiegel haben als Frauen und deshalb auch häufiger und früher an Atherosklerose leiden, ist schon alt (2, 3).

Im Gegensatz zu den eindeutigen Veränderungen der Lipoprotein-Konzentrationen zeigte der Cholesterinspiegel unter einer hohen Dosis von Steroiden keine typischen, reproduzierbaren Veränderungen. Es wurde sowohl über eine Zunahme, als auch

über eine Verminderung unter der Behandlung mit den verschiedensten Substanzen berichtet.

VAISSMANN (52) beschrieb eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels unter Testosteronpropionat bei Patienten mit Hypercholesterinämie, HELLMANN (25) das gleiche bei Myxödem, Hyper- und Normocholesterinämie unter Androsteron.

HUSMANN (22) fand bei 25 Patienten mit Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie unter Mesterolone eine überaus deutliche Senkung aller Lipidfraktionen.

Nach FURMAN (17, 18, 19) fiel nicht nur der alpha-Lipoproteinspiegel, sondern auch die von diesem transportierte absolute Cholesterinmenge.

FIEGEL (14) konnte nach Wiederholung einer früheren Testreihe, unter der die Cholesterinwerte anstiegen, bei 7 verschiedenen Anabolika keine signifikanten Veränderungen feststellen.

ROBINSON (44) unternahm einen Doppelblindversuch mit Methyltestosteron in geringer Dosierung bei 64 Patienten und sah keine Unterschiede.

FELDMANN (13) untersuchte bei 40 Frauen mit Mamma-Carcinom die Abweichungen des Cholesterinspiegels unter der Therapie mit Testosteronpropionat und fand keine Veränderungen, wogegen die Behandlung mit dem mehr anabolen 17 alpha-Methyl-19-Nortestosteron nach 8 Wochen eine signifikante Erhöhung bewirkte.

Auch RUSS (46) beschreibt einen Cholesterinsteigernden Effekt von Methyltestosteron ..

Unter oralen Kontrazeptiva wurde regelmäßig ein Anstieg der Triglyceride im Blut festgestellt (3, 54).

Untersuchungen über Veränderungen des Triglyceridspiegels unter Androgentherapie sind nicht sehr zahlreich. ROBINSON (44) fand keine Veränderungen außer bei Hypertriglyceridämie.

FURMAN (17, 18, 19) registrierte einen Abfall des Triglyceridspiegels.

Die eigenen Untersuchungen über die Auswirkung von Androgenen auf die Blutfette bei Patienten mit Androgenmangel können vielleicht mit zur Klärung der noch umstrittenen Fragen beitragen.

2.3 Veränderungen der Schilddrüsentests T_3 und T_4 unter androgenen und anabolen Hormonen in der Literatur

In immer größerem Umfange wird heute bei der Funktionsdiagnostik der Schilddrüse auf die Bestimmung des PBI und auf die beiden *in vitro* Bestimmungen des Trijodthyronins und des Thyroxins im peripheren Blut, den sogenannten T_3 -Test (22) und T_4 -Test (30) zurückgegriffen.

Unter Oestrogenzufuhr, während der Einnahme oraler Antikonzeptiva und auch in der Schwangerschaft verändern sich die Testergebnisse. Der T_3 -Test sinkt im Sinne einer Hypothyreose, der T_4 -Test und das PBI steigen im Sinne einer Hyperthyreose (21).

Androgene und anabole Substanzen scheinen die Testergebnisse genau in entgegengesetzter Richtung zu verschieben. Das PBI sinkt unter dieser Medikation (6, 11, 12, 13, 16, 45). Der T_3 -Test fällt höher (8, 16) und der T_4 -Test niedriger aus als vor Beginn der Androgengabe (8).

Die Kapazität des Thyroxinbindenden Globulins wird übereinstimmend als stark vermindert angegeben (4, 5, 6, 10, 12, 13, 16, 27, 36, 45, 48), während die Kapazität des Thyroxinbindenden Präalbumins ansteigt (4, 5, 6, 16).

Bei Männern mit Hypogonadismus bewirkte Androgenmedikation konstant einen mäßigen Anstieg des Grundumsatzes. Im Gegensatz hierzu fehlte die umsatzsteigernde Wirkung von Androgenen und anabolen Steroiden bei männlichen und weiblichen Versuchspersonen mit normaler Gonadenfunktion (32).

In den eigenen Untersuchungen soll geprüft werden, ob zwischen den Serumkonzentrationsänderungen von 16 Plasmaproteinen und den T_3 - und T_4 -Veränderungen unter Androgenmedikation Korrelationen herstellbar sind.

3 Eigene Untersuchungen zum Einfluß androgener Hormone auf die Konzentrationen der Plasmaproteine und der Blutfette, als auch auf die T₃ und T₄-Schilddrüsenteste

3.1 Material und Methodik

3.1.1 Unterteilung der Patienten in Gruppen:

Gruppe I: 50 Patienten mit Potenz- und Fertilitätsstörungen.

Sämtliche Patienten suchten zur Zeit unserer Untersuchungen die Ambulanz der Andrologischen Abteilung wegen Potenzstörungen oder Infertilität auf. Um psychogene Potenzstörungen auszuschließen und um wirklich nur Patienten mit organischer Ursache ihrer Leiden in unsere Untersuchungsreihe aufzunehmen, wurde bei fast allen Patienten durch eine Androsteronbestimmung im 24 h-Urin ein echter Androgenmangel nachgewiesen.

Bei allen Patienten aber wurde ein pathologischer Befund bei der Beurteilung des Ejakulates in Bezug auf Gesamtzahl, Motilität und Morphologie der Spermien bzw. der Fruktosekonzentration gefunden, sodaß zusammen mit der klinischen Untersuchung, dem äußeren Habitus oder auch einer Chromosomenaberration bei den restlichen Patienten ein Androgenmangel als sicher angenommen werden konnte.

In diese Gruppe I gehen noch ein die

Untergruppe I a: 7 Patienten mit Gynäkomastie und die

Untergruppe I b: 7 Patienten mit chromosomal gesichertem Klinefelter (xxy) Syndrom.

Von diesen beiden Untergruppen liegen uns jeweils nur die Ausgangswerte vor.

Gruppe II: Gesunde Kontrollgruppe

Sie entspricht in der Altersverteilung exakt dem Patientenkollektiv. Die Seren stammen von 50 offensichtlich gesunden männlichen Blutspendern.

Gruppe III:

12 Patienten aus Gruppe I, die zur Substitution 250 mg Testosteronönanthrat intramuskulär in zwei- bis dreiwöchentlichen Abständen bekamen. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor Beginn der Therapie und dann regelmäßig jede Woche.

Im Rahmen einer Doppelt-Blind-Studie wurden 24 andere Patienten der Gruppe I mit Mesterolone bzw. Placebo behandelt. Nach der Bestimmung sämtlicher Parameter erfuhren wir von der Fa. Schering AG, Berlin, welche der Tablettenchargen den Wirkstoff enthielten.

Daraus ergab sich folgende Einteilung:

Gruppe IV:

13 Patienten aus Gruppe I, die 8 Wochen lang täglich 100 mg Mesterolone per os einnahmen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils vor Beginn der Therapie, am Ende der Therapie und 2 Wochen nach deren Beendigung.

Gruppe V:

11 Patienten aus Gruppe I, denen 8 Wochen lang ein Placebopräparat verabreicht wurde. Die Blutentnahmen erfolgten sinngemäß wie in Gruppe IV.

3.1.2 Androgene und anabole Hormone

3.1.2.1 Biochemie des Testosterons

Die natürliche, körpereigene, androgene Substanz ist Testosteron, das beim erwachsenen Manne in einer täglichen Menge von 7 mg (4-14 mg) zum überwiegenden Teil in den Hoden und zum geringeren Teil in der Nebennierenrinde ohne eine ausgesprochene Tagesrhythmik produziert wird. Es ist verantwortlich für die Ausprägung der physischen und psychischen männlichen Geschlechtsmerkmale und Funktionen (androgene Wirkung).

Für diese fördernde Wirkung auf die Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale ist eine gesteigerte Eiweißsynthese typisch. Sie ist besonders ausgeprägt in den Organen, die für Testosteron empfindlich sind. Der primäre Angriffspunkt des Testosterons scheint im Zellkern selbst zu liegen. Die Steroide treten anscheinend mit in den Zellen lokalisierten spezifischen Rezeptoren in Verbindung. Wahrscheinlich werden die Repressorsubstanzen, die auf den DNS-Molekülen sitzen, blockiert. In den entsprechenden Zellen kann dann vermehrt RNS, sowie eine erhöhte Aktivität der Ribosomen, charakterisiert durch verstärkten Einbau von radioaktiven Aminosäuren in die Proteine pro Zeiteinheit, festgestellt werden (51).

Aber auch in nicht geschlechtsspezifischen Organen, z.B. Muskel, Skelett, Knochenmark usw. ist eine grundsätzlich gleiche Wirkung, wenn auch in abgeschwächter Form, nachweisbar (anabole Wirkung), die global durch eine positive Stickstoffbilanz unter Testosterongabe auffällt.

Änderungen in der Molekülstruktur können diese Eigenschaft stärker ausprägen, während die "androgene Potenz" dieser als Anabolika bezeichneten Substanzen relativ gering ist.

Als Maßstab für die "androgene" bzw. "anabole Potenz" einer Substanz wird in der Pharmakologie deren Wirkung auf die Samenblase bzw. auf den Musculus levator ani von kastrierten männlichen Ratten beurteilt. Stark androgen wirkende Stoffe zeigen eine deutliche, wachstumsfördernde Wirkung auf die Samenblasen, während die mehr anabolen Substanzen eine ausgeprägtere Größenzunahme des M. levator ani und eine damit korrelierte positive Stickstoffbilanz verursachen. Hier spricht man auch von "myotroper Wirkung".

Beide Qualitäten sind bei den meisten Testosteronverwandten eng miteinander gekoppelt.

Beim Testosteron ist die "anabole Wirkung nur ein Teil des androgenen Wirkungsmusters" (51).

Durch Abänderung der Molekülstruktur ergibt sich oft eine Dissoziation beider Qualitäten, die als Quotient zwischen der anabolen (M.lev.ani) Wirkung und der androgenen (Samenblasen) Wirkung dargestellt wird.

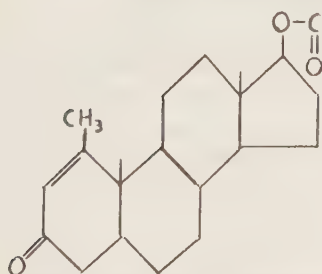
$$Q = \frac{R_{\text{anabol}}}{R_{\text{androgen}}}$$

Als Standardpräparat mit dem Q-Wert = 1 werden Testosteron-phenylpropionat bzw. für orale Substanzen alpha-Methyltestosteron benutzt.

Diese gefundene Indexziffer Q ist größer als der Wert 1 bei stark anabolen und ein Bruchteil von 1 bei stärker androgenen Substanzen.

Zahlreiche Untersuchungen beim Menschen haben diese dissoziierten Wirkungsqualitäten weitgehend bestätigt.

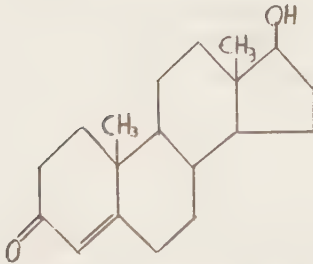
Durch Entfernung des Kohlenstoffatoms 19, der sogenannten angulären Methylgruppe im Winkel zwischen Ring A und B, wird aus dem Testosteron das vorwiegend anabol wirksame Nortestosteron und seine entsprechenden Derivate.



Einen ähnlich starken Effekt bringen auch andere Abwandlungen mit sich, wie z.B. das Einfügen einer Methylgruppe an C₁ und Verschiebung der Doppelbindung zu Position 1, was zu dem Metenolon (acetat) (Primobolan^R) führt.

Eine weitere Dissoziation im Wirkungsmuster der männlichen Sexualhormone in Bezug auf Hypophysenhemmung ist beim Mesterolone (s.u.) zu finden. Diese Substanz hemmt die Gonadotropinausscheidung des Hypophysenvorderlappens nicht, während die androgene und im geringeren Maße die anabole Wirkung voll zur Geltung kommen.

Das natürlich vorkommende Testosteron ist ein Steroid-



molekül mit 19 C-Atomen, einer Doppelbindung in Ring A zwischen Pos. 4 und Pos. 5, einer Hydroxylgruppe in 17-beta-Stellung und einer Ketongruppe in Position 3:

Androst-4-en-17-beta-ol-3-on
oder kürzer:

Androstenolon.

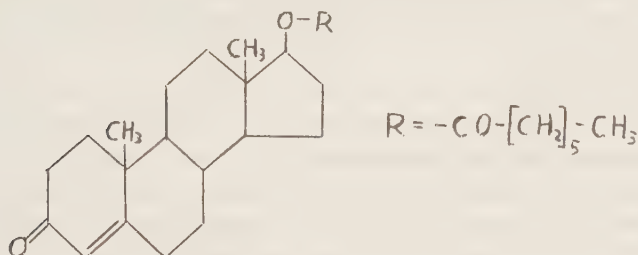
Durch Oxydation der Hydroxylgruppe zu einer Ketogruppe entsteht in der Leber Androsteron, welches noch eine gewisse androgene Restaktivität besitzt, und Ätiocholanolon ohne androgene Wirkung. Diese Substanzen werden zusammen mit anderen Abbauprodukten aus der NNR als "17-Ketosteroide" im Harn ausgeschieden. Ein geringer Teil des Testosteron wird in Östrogene umgewandelt.

Testosteron selbst ist nur schwer löslich. Durch Veresterung der OH-Gruppe an C₁₇ mit organischen Säuren ist eine hohe Konzentration in öliger Flüssigkeit möglich. Außerdem bewirkt sie eine prolongierte Wirkung der parenteral verabfolgten Substanz durch Verzögerung der Abbaugeschwindigkeit.

Durch die Einführung einer kleinen protektiven (Alkyl-) Gruppe in das Steroidmolekül an geeigneter Stelle kann ein allzu schneller Abbau in der Leber verhindert und damit eine orale Anwendbarkeit der Substanz ermöglicht werden.

3.1.2.2 Verabreichte Präparate

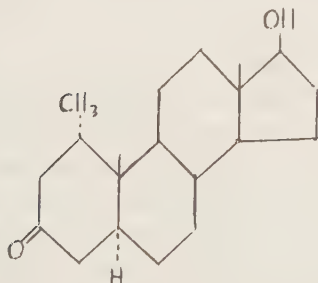
a) Testosteron-Oenanthat 250 mg (Testoviron-Depot^R)



Testosteron-Oenanthat ist eine parenteral zu verabreichende Substanz, die durch die Länge der Seitenkette eine Verzögerung in der Abbaugeschwindigkeit erfährt. Im Gegensatz zu Testosteronpropionat, dessen Wirkung einige Tage lang anhält, kann man hier von einer ausgesprochenen Depotwirkung mit 2-3 Wochen Dauer sprechen.

b) Mesterolone (Proviron^R)

1-alpha-Methylandrostanolon = 1-alpha-Methyl-5-alpha-Androstan-17-beta-ol-3-on



Die natürlichen Androgene werden bei peroraler Zufuhr in der Leber sehr rasch abgebaut. Als erste, oral anwendbare, androgene Substanz wurde 1939 Methyltestosteron synthetisiert (34). Die für die biologische Wirksamkeit notwendige

17-beta-Hydroxylgruppe ist hierbei durch Einführung eines Methylrestes in C-17 alpha-Position vor allzu schnellem Abbau geschützt. Dieser Alkylierung mußte jedoch schon bald eine gewisse lebertoxische Wirkung angelastet werden, die sich meist als cholestatischer Ikterus äußerte. Sogar letale Ausgänge sind hierbei beschrieben worden. Diese Nebenwirkungen zeigen praktisch alle 17-alpha-alkylierten Testosteronverbindungen.

Mesterolol gilt als eines der neueren, oral verabreichbaren Androgene, das nicht 17-alpha-alkyliert ist und keine Störung der Leberfunktion verursacht.

Es ist ein Ring A-gesättigtes Androstanderivat mit einer Methylgruppe in alpha-1-Position, die die frühzeitige Oxydation der 17-beta-Hydroxylgruppe steriommetrisch hemmt.

In pharmakologischen Dosen hemmt diese Substanz nicht, wie oben schon erwähnt, die Gonadotropinausscheidung des Hypophysenvorderlappens und damit auch nicht die Spermiogenese. Sie soll sogar bei Oligozoospermie die Zahl der reifen Spermien stark erhöhen und damit Fertilität ermöglichen.

Dieser Aspekt war ein entscheidendes Kriterium für die Behandlung unserer infertilen Patienten mit der Substanz Mesterolol.

3.1.3 Behandlung der Seren

Das Blut der Patienten wurde noch am Tage der Entnahme zentrifugiert, und das Serum bis zur Verarbeitung bei -18° C aufbewahrt. Der von GLEICHMANN (21) beschriebene Konzentrationsabfall von alpha-2-HS-Glykoprotein während der ersten 3 Monate Lagerungszeit brauchte hier nicht berücksichtigt zu werden, da die Seren jeweils innerhalb weniger Wochen verarbeitet wurden.

3.1.4 Quantitative Plasmaproteinbestimmung durch eindimensionale Immunodiffusion nach OUDIN

Konzentrationsbestimmungen der Plasmaproteine erfolgten mit der eindimensionalen Immunodiffusion nach OUDIN in einer nach RAPP (42) und später GLEICHMANN (21) modifizierten Methode.

Diese Technik ist zwar umständlicher in der Handhabung als die radiale Immunodiffusion nach MANCINI (Partigen^R-Methode), hat aber den großen Vorteil, daß man im gleichen Versuchsaufbau die Proteinkonzentrationen von annähernd 50 verschiedenen Seren messen kann, und dabei noch billiger ist. Wenn die doppelt bestimmten Eichseren und zwei Kontrollen abgezogen werden, bleiben also noch 40 Messungen, die sehr gut miteinander verglichen werden können.

a) Prinzip:

Monospezifische Antikörper vom Kaninchen werden mit flüssigem, warmen Agar gut vermischt und in dünnen Glasröhrchen nach dem Erkalten mit dem unverdünnten Patientenserum überschichtet. Die Proteine diffundieren in die Gelphase, und ein spezielles Protein bildet als Antigen mit dem ihm entsprechenden Antikörper einen sichtbaren Komplex.

Die Länge dieser Präzipitationssäule kann mit denen von standardisierten Humanserumverdünnungen bekannter Konzentration zeichnerisch verglichen werden und ergibt somit die Konzentration des gesuchten Proteins im Serum.

b) Verfahren:

Kleine, an einem Ende zugeschweißte Glasröhrchen von ca 5 cm Länge und ca 3 mm innerem Durchmesser werden mit Aceton gereinigt und anschließend mit 0,1 %igem Silikon in Tetrachlorkohlenstoff gefüllt. Die entleerten Röhrchen sollten dann bei 120° C ca 12 Stunden im Hitzeschrank gebrannt werden. Käufliche monospezifische Antiseren vom Kaninchen (Behring-Werke, Marburg) gegen die verschiedenen menschlichen Plasmaproteine werden mit einer auf 56° C erwärmten Agaroselösung

(Firma Serva, Heidelberg) vermischt.

Das geeignete Mischungsverhältnis muß durch Vorversuche ermittelt werden. Es ist neben der Laufzeit mitverantwortlich für die Länge der Präzipitation und die Schärfe der Leitkante.

Die Glasröhrchen werden zur Hälfte mit dem zu einem Gel erstarrenden AK-Agargemisch gefüllt und dann mit dem Patientenserum überschichtet.

Unter der Voraussetzung, daß die Konzentration der Plasmaproteine sehr viel größer ist als die Konzentration der AK im Agar, diffundieren nun die Plasmaproteinteilchen in die Gelphase, und es bilden sich dort sichtbare Komplexe zwischen den ortssässigen AK und den homologen Plasmaproteinen (AG). Je höher die Konzentration der Proteine im Serum ist, umso weiter dringen diese ins Agarmilieu ein, und umso länger ist die Präzipitationssäule.

Es läßt sich eine lineare Beziehung aufstellen zwischen der mit einer Lupe abgelesenen Länge des Präzipitationszylinders und der Konzentration der Plasmaproteine. Als Eichlösungen werden verschiedene Verdünnungsstufen eines im Handel erhältlichen standardisierten Humanserums (Behring-Werke, Marburg) verwandt.

Aus den gefundenen Meßwerten können die absoluten Proteinkonzentrationen entweder zeichnerisch oder aber schneller und genauer mit einem semilogarithmischen Regressionsprogramm eines Tischcomputers ermittelt werden.

Zur eigenen Kontrolle haben wir jeweils 3-4 gleiche, uns bekannte Kontrollseren pro Ansatz mitbestimmt. Die Abweichungen hierbei sind gering. Sie überschreiten praktisch nie die Grenze von $\pm 5\%$, mit Ausnahme des IgM, das wegen seiner Molekülgröße die kürzeste Diffusionsstrecke aufweist. Eine Ablesungenauigkeit von $\pm 0,1$ mm hat hier entsprechend große Auswirkungen.

Eigene Normalwerte:

	mg %	
Praealbumin	28 ±	5
Albumin	4803 ±	650
alpha-1-Glykoprotein	73 ±	20
alpha-1-Antitrypsin	303 ±	74
alpha-2-Makroglobulin	239 ±	61
Haptoglobin	175 ±	92
Coeruloplasmin	28 ±	7
alpha-2-HS-Glykoprotein	53 ±	12
Transferrin	279 ±	63
beta-1-a/c-Globulin	72 ±	16
beta-2-Glykoprotein	24 ±	6
Immunglobulin A	199 ±	84
Immunglobulin M	174 ±	70
Immunglobulin G	1274 ±	280
alpha-1-Lipoprotein	101 ±	22 in % eines
beta-Lipoprotein	97 ±	29 Milchserums

Das Gesamteiweiß ist nach der Biuret-Methode mit Merkotest^R bestimmt worden. Normalwerte: 6,7 - 8,7 g/100ml.

3.1.5 Cholesterin- und Triglyceridbestimmung

Das Cholesterin ist chemisch mit der Biochemica-Test-Kombination^R der Firma Boeringer, Mannheim, nach einer Methode von D. WATSON bestimmt worden.

Normalwerte: 150 - 250 mg/100 ml

Auch die Triglyceride wurden mit einer Biochemica-Test-Kombination^R gemessen. Dies geschah in einem enzymatischen Verfahren nach F. KREUTZ und W. EGGSTEIN

Normalwerte: 74 - 172 mg/100 ml

3.1.6 Die Schilddrüsentests T_3 und T_4

T_3 -Test

Das Patientenserum wird mit einer definierten Menge radioaktivem Trijodthyronin (T_3) vermischt. Das radioaktive T_3 wird von den noch freien Kapazitäten auf den Trägerproteinen für Schilddrüsenhormone (Thyroxinbindendes Globulin = TBG, Thyroxinbindendes Präalbumin = TBPA und Albumin selbst) aufgenommen. Das überschüssige T_3 wird anschließend von einem Kunstharzschwamm absorbiert und in einem Bohrlochszintigraphen gemessen.

Je höher die gemessene Aktivität ist, umso größer war die Absättigung der Trägerproteine. Es waren also nur noch wenige freie Stellen zu besetzen, was einer Hyperthyreose oder aber einer Verminderung der Trägerproteine z.B. bei einer Nephrose, entspricht.

Bei einer geringen Beladung der Träger mit Hormonen (= Hypothyreose) wird viel T_3 gebunden und wenig absorbiert. Das gleiche geschieht bei Vermehrung der Proteine unter oralen Antikonzeptiva oder in der Schwangerschaft (21).

T_4 -Test

Im T_4 -Test wird der Gesamtthyroxingehalt des Serums mit den Kits der ABOTT'-Laboratories gemessen (22, 30).

3.1.7 Statistik

Angewendet wurden folgende Methoden:

- a. Die einfache, multivariable Varianzanalyse, um die Mittelwerte von mehreren Gruppen untereinander vergleichen und Signifikanzen erkennen zu können.

- b. Mit dem SCHEFFÉ-Test werden die Konfidenz-Intervalle für die Differenz zweier Mittelwerte ermittelt, wenn die einfache Varianzanalyse bei mehr als zwei Gruppen eine signifikante Änderung feststellte, d.h. also, es wird die Signifikanz lokalisiert.
- c. Die doppelte, multivariable Varianzanalyse berücksichtigt zusätzlich noch einen zweiten Faktor. In unserem Fall die verschiedenen Zeitpunkte der Blutentnahmen.
- d. Ein spezielles Zuordnungsprogramm im Rahmen der einfachen, multivariablen Varianzanalyse ermöglicht an Hand von 20 verschiedenen Variablen (16 Plasmaproteine und 4 Laborwerte) das Einordnen der Patienten, die im doppelten Blindversuch liefen, zu der substituierten Gruppe (nach Wirkstoffgabe) oder zu der Androgenmangelgruppe (nach Placebogabe).
- e. Im doppelten Blindversuch wußten weder die behandelnden Ärzte noch die Patienten von der Wirksamkeit der mit Chargennummern ausgegebenen Hormonpräparaten. Die Zugehörigkeit der Chargennummern wurde von der Herstellerfirma erst nach Abschluß der Untersuchung bekannt gegeben.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Vergleich zwischen der Gruppe I (Androgenmangel) und II (Kontrollgruppe) *

Die Patientengruppe mit dem Androgendefizit zeigt im Vergleich zur gesunden, gleichaltrigen Kontrollgruppe bei folgenden proteinen signifikant höhere Werte:

* siehe Abb. 1 im Rahmen der Zusammenfassung

Proteine	Pat.m.Androgen- mangel mg %	ges.Kontroll- gruppe mg %	Signifikanz
Präalbumin	33,3 ± 6,7	30 1 ± 6,3	p < 0,05
alpha-1-Lipoprotein *)	118 ± 16	103 ± 21	p < 0,001
saures-alpha-1- Glykoprotein	91,8 ± 27	81,5 ± 20	p < 0,05
alpha-1-Antitrypsin	277 ± 60	240 ± 49	p < 0,001
alpha-2-Makroglo- bulin	261 ± 81	223 ± 51	p < 0,01
Coeruloplasmin	35,5 ± 7,7	31,2 ± 5,6	p < 0,01
beta-1-Lipoprotein *)	129 ± 27	109 ± 22	p < 0,001

Deutlich niedrigere Werte finden sich beim Transferrin.

Transferrin	275 ± 45	294 ± 37	p < 0,05
-------------	----------	----------	----------

Bei den übrigen Plasmaproteinen konnten wegen der z.T. erheblichen Streubreiten mit der einfachen, multivariablen Varianzanalyse keine signifikanten Differenzen gefunden werden.

Proteine	Pat.m.Androgen- mangel mg %	ges.Kontroll- gruppe mg %	Signifikanz
Albumin	5464 ± 635	5346 ± 546	-
Haptoglobin	145 ± 90	171 ± 105	p < 0,1
alpha-2-HS-Gly- koprotein	63,9 ± 12	63,3 ± 10	-
beta-1-a/c Globulin	76,6 ± 16	72,7 ± 18	-
beta-2-Glykoprotein	23,0 ± 4,4	21,6 ± 4,0	0,1 > p > 0,05
IgA	253 ± 128	254 ± 112	-
IgM	169 ± 97	140 ± 49	0,1 > p > 0,05
IgG	1355 ± 299	1327 ± 311	-

*) in % eines Mischserums

3.2.2 Vergleich zwischen der Gruppe I (Androgenmangel) und den Gruppen III und IV (nach Androgensubstitution)

Die z.T. erheblichen Abweichungen der Plasmaproteinkonzentrationen der Patienten mit Androgenmangel im Vergleich zur Normalgruppe können außer bei Transferrin und beta-1-Lipoprotein durch mehrwöchige, parenterale Substitution von Testosteron-Oenanthat bzw. 8 wöchiger, oraler Mesterolonebehandlung weitgehend, z.T. sogar überschießend ausgeglichen werden.

Folgende Proteine zeigen in der einfachen, multivariablen Varianzanalyse statistisch signifikante Konzentrationsdifferenzen:

Proteine	Pat.mit Androgen- mangel		Pat.n.d.Thera- pie		** Signifikanz
	mg %		mg %		
Präalbumin	33,3 ±	6,7	27,9 ±	5,5	p = 0,001
Albumin	5464 ±	635	4793 ±	358	p = 0,001
alpha-1-Lipopro- tein*	118 ±	16	105 ±	14	p = 0,05
alpha-2-HS-Gly- koprotein	63,9 ±	12	55,6 ±	9,8	p = 0,01
Transferrin	275 ±	45	254 ±	41	p = 0,05
beta-1-a/c-Glo- bulin	76,6 ±	16	68,4 ±	16	p = 0,05
beta-2-Glyko- protein	23,0 ±	4,4	19,3 ±	5,0	p = 0,01

Bei den übrigen Proteinen beobachtet man ebenfalls gegensätzliche Tendenzen, jedoch können diese statistisch nicht gesichert werden.

* = in % eines Mischserums

** = Für die statistische Ausrechnung wurden jeweils der Wert der 2. und 3. Woche nach erfolgter Injektion und der Wert am Ende der Mesterolontherapie genommen

Proteine	Pat.mit Androgen- mangel mg %	Pat.n.d.Thera- pie mg %	** Signifikanz
saures alpha-1- Glykoprotein	91,8 ± 27	90,6 ± 36	-
alpha-1-Antitryp- sin	277 ± 60	271 ± 40	-
alpha-2-Makroglo- bulin	261 ± 81	243 ± 66	-
Coeruloplasmin	35,5 ± 7,7	34,7 ± 7,7	-
Haptoglobin	145 ± 90	184 ± 102	p < 0,01
beta-1-Lipoprotein *	129 ± 27	137 ± 27	-
IgA	253 ± 128	261 ± 148	-
IgM	169 ± 97	191 ± 105	-
IgG	1355 ± 299	1318 ± 229	-

* = in % eines Mischserums

** = Für die statistische Ausrechnung wurden jeweils der Wert der 2. und 3. Woche nach erfolgter Injektion und der Wert am Ende der Mesterolonthherapie genommen

Der mittlere Gesamteiweißgehalt des Serums liegt nach der Substitution statistisch signifikant niedriger als der Durchschnittswert im Androgenmangelzustand.

Proteine	Pat.mit Androgen- mangel	Pat.n.d.Thera- pie	Signifikanz
Gesamteiweiß	7,49 g % ± 0,7	7,13 g% ± 0,4	p < 0,05
Bei den Blutfetten läßt sich nur eine fallende Tendenz registrieren			
Cholesterin	219 mg % ± 45	203 mg % ± 47	0,1 · p 0,05
Triglyceride	178 mg % ± 85	154 mg % ± 45	-

Die T₃-Testwerte bleiben praktisch unverändert, wogegen die Werte des T₄-Tests deutlich, aber nicht einwandfrei statistisch signifikant abfallen.

Proteine	Pat.mit Androgen- mangel		Pat.n.d.Thera- pie		Signifik.
T ₃ -Test-Wert *	-1,20	± 2,5	-1,21	± 3,2	-
T ₄ -Test-Wert	7,66 µg %	± 1,4	7,04 mg%	± 1,5	0,1 p 0,05

* = Abweichung vom Monitrol-Normalserum

3.2.3 Konzentrationsschwankungen der Plasmaproteine unter der Therapie in Gruppe III (parenteral-Testosteronönanthat)

Während der wiederholten intramuskulären Testosterongaben können bei folgenden Proteinen signifikante Konzentrationsschwankungen in dem beobachteten Zeitraum von 5 Wochen festgestellt werden:

Die Konzentrationen von:

Präalbumin

alpha-1-Lipoprotein

saurem alpha-1-Glykoprotein

Coeruloplasmin und

beta-1-a/c-Globulin

fallen nach jeder Injektion weiter ab, wogegen das

JgM

periodisch ansteigt.

Der Gesamteiweißgehalt zeigt ein Minimum in der 2. und 3. Woche, um danach verstärkt anzusteigen.

Der Cholesterinspiegel sinkt nach jeder Injektion zwar deutlich, aber nicht signifikant ab. Die Triglyceride weisen nur geringe Schwankungen auf.

Im T_3 -Test ergeben sich jeweils in der 1. Woche nach der Injektion leicht höhere Werte, die danach bald wieder abfallen.

Gerade noch im Grenzbereich der Signifikanz liegen die T_4 -Testwerte. Sie fallen nach jeder parenteralen Gabe deutlich ab.

Veränderungen unter Testosteron-önanthat

1. Inj.

2. Inj.

Proteine in mg %	vor	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	Signifikanz
Präalbumin	30,6	30,6	29,3	28,0	28,6	32,0	p 0,05
Albumin	5173	4904	5012	5068	4831	5077	-
alpha-1-Lipoprotein *	117	101	108	107	98	112	p 0,01
saures alpha-1-Glykoprotein	96,0	87,5	83,4	89,0	80,3	75,3	p 0,01
alpha-1-Antitrypsin	305	265	260	264	280	255	-
alpha-2-Makroglobulin	245	224	229	223	226	227	-
Haptoglobin	176	170	151	146	163	137	p 0,1
Coeruloplasmin	38,6	34,5	35,4	36,5	34,5	32,1	p 0,01
alpha-2-HS-Glykoprotein	58,8	57,1	59,9	58,1	62,1	60,6	-
Transferrin	263	260	262	264	259	275	-
beta-1-a/c-Globulin	84,1	69,6	66,3	70,0	66,5	65,5	p 0,01
beta-1-Lipoprotein *	136	138	139	135	135	135	-
beta-2-Glykoprotein	21,5	20,0	19,4	18,4	20,4	20,3	p 0,1
IgA	249	251	276	269	297	291	-
IgM	147	177	186	180	184	193	p 0,05
IgG	1341	1311	1300	1353	1359	1403	-
Gesamteiweiß g %	7,21	7,08	7,08	7,08	7,26	7,41	p 0,05
Cholesterin mg %	212	213	199	188	185	206	-
Triglyceride mg %	164	149	159	180	153	186	-
T ₃ -Test-Wert **	-0,18	+0,6	-2,05	-1,37	-0,27	0,92	-
T ₄ -Test-Wert g %	7,59	7,24	6,16	7,26	6,92	6,72	0,1 p 0,05

* = in Prozent eines Mischserums

** = Abweichung vom Monitrol Normalserum

3.2.4 Veränderung der Plasmaproteinkonzentration unter der Therapie in Gruppe IV und V (Mesterolone-Placebo)

Im Rahmen eines doppelten Blindversuches können wir bei den Patienten, die 100 mg/die Mesterolone per os eingenommen haben, bei 5 Proteinfractionen eine signifikante Änderung nach 8-wöchiger Behandlung beobachten. 2 Wochen nach Abschluß der Therapie zeigt sich meist schon eine deutlich rücklaufende Tendenz zu den Ausgangswerten.

Protein	Androgen- mangel mg % vorher	Ende der The- rapie mg %	2 Wochen später mg %	Signifikanz
Albumin	5764	5172	5200	$p < 0,01$
alpha-1-Lipoprotein *	126	111	113	$p < 0,01$
alpha-2-Makroglobulin	236	230	212	$p \approx 0,05$
Haptoglobin	132	185	162	$p < 0,01$
alpha-2-HS-Glykoprotein	68,5	61,6	60,0	$p < 0,01$
beta-Lipoprotein *	129	140	128	$0,05 < p < 0,1$

Die Konzentrationen der übrigen Plasmaproteine verändern sich nur geringfügig oder lassen Tendenzen erkennen, die jenen unter Testosterontherapie ähneln.

Präalbumin	34,9	34,2	32,7	-
saures-alpha-1-Glykoprotein	80	81,7	80,6	-
alpha-1-Antitrypsin	248	254	243	-
Coerulopasmin	34,1	33,3	33,7	-
Transferrin	283	286	278	-
beta-1-a/c-Globulin	68,8	67,9	71,7	-
beta-2-Glykoprotein	22,1	21,8	22,1	-
IgA	305	278	290	-
IgM	168	232	187	$p < 0,1$
IgG	1421	1527	1421	$p < 0,1$

Der Gesamteiweißgehalt verschiebt sich praktisch kaum.

Gesamteiweiß	7,58 g %	7,63 g %	7,40 g %	-
--------------	----------	----------	----------	---

* = in % eines Mischserums

Der Cholesterinspiegel ist unter der Behandlung signifikant abgesunken und nach Absetzen der Medikation wieder angestiegen.

Die Triglyceridwerte findet man leicht, aber nicht signifikant erhöht.

Protein	vorher	Ende der Therapie	2 Wochen später	Signifikanz
Cholesterin mg %	237	199	206	p < 0,05
Triglyceride mg %	166	197	190	-

Der T_3 -Testwert erfährt einen deutlichen Anstieg unter der Therapie und sinkt danach wieder unter den Ausgangswert ab. Der Durchschnittswert aller T_4 -Test-Ergebnisse nach Mestrolongabe ist geringfügig gefallen. Nach Unterbrechung der Behandlung liegt er höher als der Ausgangswert.

T_3 -Test-Wert *	-1,54	+0,24	-1,86	0,1 · p < 0,5
T_4 -Test-Wert, mg %	7,27	7,04	7,72	-

In der Gruppe, die nach Angaben der Herstellerfirma ein reines Placebo-Präparat erhielt, änderten sich die entsprechenden Plasmaproteinkonzentrationen nur unwesentlich. Einzig bei alpha-1-Antitrypsin und beim Coeruloplasmin, sowie beim T_4 -Test erscheinen nicht signifikante deutlichere Abweichungen unter der Scheinmedikation (siehe gestrichelte Linien in der graphischen Darstellung Nr. 3 im Rahmen der Zusammenfassung).

* Abweichung vom Monitrol-Normalserum

3.2.5 Zuordnung der Patienten aus Gruppe IV und V unter Verwendung von 20 Variablen (16 Proteinkonzentrationen, Gesamteiweiß, Cholesterin, T₃- und T₄-Tests)

Im Rahmen einer speziellen Form der Diskriminanz-Analyse sollte der Computer versuchen, die charakteristischen Merkmale im Plasmaproteinspektrum und in den obengenannten Laborwerten der Gruppe I und III jeweils zu erkennen und daraufhin alle Patienten einzeln zu überprüfen.

- a) Von den 50 Patienten der Gruppe I und zusätzlich 10 weiteren Patienten mit Androgenmangel wurden lediglich 11 als nichttypisch für Androgenmangelzustand eingeordnet.
- b) Die Gruppe b) enthält sicherheitshalber die gefundenen Werte der ersten und der zweiten Woche nach Testosteron-oenanthat-Injektion von den 12 Patienten der Gruppe II, sowie die Befunde von 4 weiteren Patienten, die sicher Mesterolol erhielten.

Hier wurde jeweils nur ein Wert (1. oder 2. Woche) von 5 verschiedenen Patienten als nichttypisch für Androgenbehandlung angesehen.

<u>Gruppen</u>	<u>Besetzung</u>	<u>Zuordnung (absolut)</u>	
		(a)	(b)
(a) Patienten mit Androgenmangel	n = 60	49	11
(b) Nach Androgengabe	n = 28	5	23
(c) Mesterolol + Placebo	n = 28	18	10

- c) Die Gruppe c setzt sich zusammen aus den Gruppen IV und V sowie 4 weiteren Patienten, die sicher Proviron eingenommen haben.

Von diesen 28 Patienten wurden 18 der Gruppe a) zugeordnet, was bedeutet, daß diese Patienten die typischen Zeichen des Androgenmangels aufweisen, also ein Placebopräparat einge-

nommen haben. 10 Patienten wurden eindeutig in die Gruppe b) eingeordnet, diese haben also den androgenen Wirkstoff erhalten.

Nach der Auflösung der Chargennummern ergab sich, daß der Rechner 7 von den 28 Patienten (es waren dies durchweg Grenzfälle) nicht der richtigen Gruppe zugeordnet hatte.

Es konnte also in diesem Fall mit 75 %-iger Treffsicherheit an Hand der 16 Plasmaproteinkonzentration und einiger Laborwerte der noch bestehende Androgenmangel bzw. die Substitution mit androgenen Substanzen erkannt und vorausgesagt werden.

Die Versuchsanordnung ging hier von der anfangs noch nicht erwiesenen Prämisse aus, daß die Veränderungen, die die beiden androgenen Substanzen Testosteronoenanthat und Mesteroon hervorrufen, im Wesentlichen übereinstimmen.

Die späteren Ergebnisse bestätigen diese Vermutung weitgehend.

3.2.6 Vergleich der Gruppe I_a und I_b (Gynäkomastie + Klinefelter) mit der Gruppe II (gesunde Kontrollgruppe)

a) Die sieben Patienten der Gruppe I a mit Gynäkomastie zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beim alpha-2-Makroglobulin und beim Coeruloplasmin statistisch signifikante Konzentrationsdifferenzen (SCHEFFÉ-Test).

Der Cholesterinspiegel liegt hier (179 mg %) im Schnitt niedriger als bei allen anderen Patienten mit Androgenmangel (200 mg %).

Die Gesamteiweißkonzentration liegt mit 8,4g% im Schnitt höher als bei den übrigen Androgenmangelpatienten (7,2 g %).

- b) Die 7 Patienten der Gruppe I b mit KLINEFELTER-Syndrom weisen beim alpha-2-Makroglobulin einen signifikant höheren Plasmaspiegel auf als die gesunde Kontrollgruppe. Auch hier liegt die Gesamteiweißkonzentration mit 7,9 g % über dem Durchschnittswert von 7,2 g % der Patienten mit Androgenmangel.

<u>Protein</u>	<u>Kontrollgruppe</u>		<u>Gynäkomastie</u>		<u>P</u>	<u>Klinefelter</u>		<u>P</u>
alpha-2-Makro- globulin	223	(± 51)	320	(± 110)	< 0,05	335	(± 101)	< 0,05
Coeruloplasmin	31,2	(± 5,7)	40,0	(± 10)	< 0,05	36,5	(± 9)	-

PRÄALBUMIN

Statistik

25

30

mg/ 100 ml

Einfache multivariante Varianzanalyse

Vergleich der Gruppen II, I Und III. + IV

p < 0,05

30,1

± 6,3

gesunde Kontrollgruppe

p < 0,001

33,3

± 6,7 Androgenmangelgrp.

27,9

± 5,5

nach Substitution

Doppelte multivariante Varianzanalyse

Veränderungen unter Testosteronönanth, Gr. III

p < 0,05

30,6

vorher

30,6

1. Woche

29,3

2. Woche

28,0

3. Woche

28,6

4. Woche

32,0

5. Woche

Doppelte multivariante Varianzanalyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV

Ø

34,9

vorher

34,2

Ende der Therapie

32,7

2 Wochen später

3.3 Besprechung der Ergebnisse

3.3.1 Präalbumin

- a) Der Präalbuminspiegel liegt bei den Patienten mit Androgenmangel signifikant höher als bei der vergleichbaren gesunden Kontrollgruppe.
Nach Substitution mit Androgenen ergibt sich ein hochsignifikanter Abfall der durchschnittlichen Präalbuminkonzentration.
- b) Eine Verlaufsbeobachtung unter Testosteronönanthas über 5 Wochen zeigt eine Verminderung in der 2. und 3. Woche nach der 1. Injektion. Trotz wiederholter Gabe steigt der Spiegel dann über die Ausgangswerte an.
- c) Bezogen auf den Ausgangswert ergibt sich keine signifikante Veränderung nach 8-wöchiger Mesterolonthapie.

Diskussion

Insgesamt gesehen scheint Androgenzufuhr eine Verminderung des Präalbumins zu bewirken.

In der Literatur ist eine Veränderung von Präalbumin unter männlichen Sexualhormonen noch nie gemessen worden. Wohl aber gibt es einheitliche Berichte über eine Vermehrung des Thyroxinbindenden Präalbumins (TBPA). Dies ist jeweils durch Messung der Aktivität von radioaktivmarkiertem Thyroxin festgestellt worden (5, 6, 10, 16, 48).

Inwieweit diese Vermehrung der Bindungskapazität einer echten Steigerung der Präalbuminkonzentration entspricht, müßte erst noch untersucht werden.

Denkbar wäre nach den eigenen Befunden durchaus, daß sich allein die Bindungskapazität für Thyroxin steigert, ohne daß damit gleichzeitig eine Erhöhung der Präalbuminkonzentration verbunden wäre.

In der Schwangerschaft ist von GLEICHMANN (21) ebenfalls ein wahrscheinlich oestrogenbedingter Konzentrationsabfall gemessen worden, wogegen orale Antikonceptiva wahrscheinlich wegen ihres Progestagengehaltes eine Vermehrung verursachen.

3.3.2 Albumin

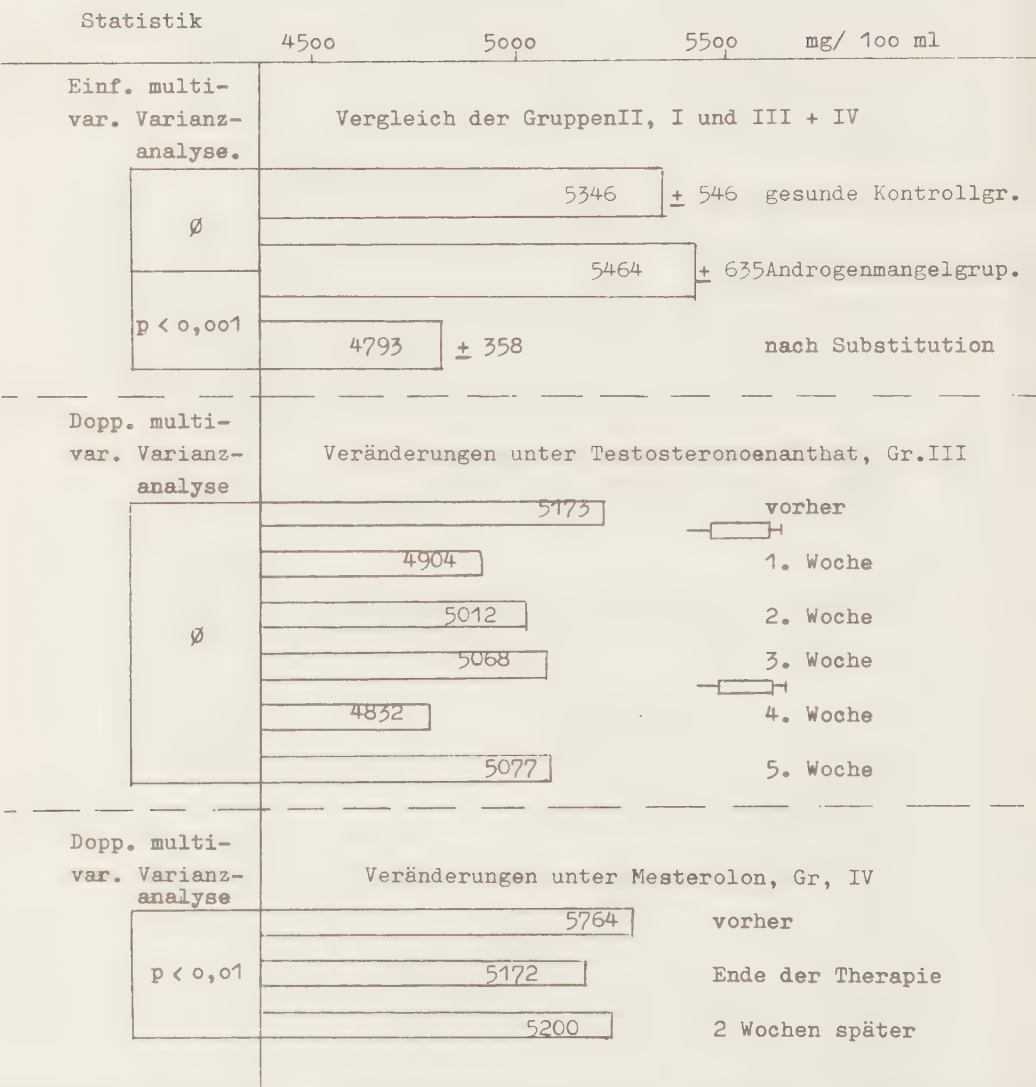
- a) Der Konzentrationsabfall nach Substitution im Vergleich zur Androgenmangelgruppe ist hochsignifikant, wogegen sich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit Androgenmangel keine deutlichen Differenzen erkennen lassen.
- b) Eine schwach fallende Tendenz läßt sich nach jeder Injektion Testosteronoenanthat erkennen, jedoch ohne Signifikanz.
- c) Deutlich ist die Abnahme des Albumingehaltes im Serum unter Mesterolonthérapie. Nach Absetzen der Medikation steigt der Spiegel wieder an.

Ähnliche Beobachtungen sind aus der Literatur bekannt. Schon 1950 ist von NAVA und ZILLI ein Abfall der Albumine festgestellt worden.

STUDNITZ (49) berichtet 1956 über eine Verminderung in 15 von 20 Fällen nach Methyltestosteron und Testosteronpropionat.

1962 untersucht HOFFENBERG (26) bei 4 Frauen, die 10 mg Dianabol/die erhalten haben, das Verhalten von ^{131}J -Albumin und findet, daß die absolute Albuminmenge selbst leicht ansteigt. Durch ein noch stärkeres Ansteigen des Plasmavolumens aber ergibt sich eine geringere Endkonzentration an Albumin als vor Behandlungsbeginn.

A l b u m i n



KRÜSKEMPER (32) verabreicht 1963 20 gesunden, jungen Männern 40 mg Metenolon/die und erreicht damit eine Erniedrigung des Albumins von 60,1 % auf 53,7 %. 3 Wochen später werden die Ausgangswerte wieder erreicht.

Er denkt dabei nicht an eine verminderte Synthese, sondern eher an einen verstärkten "Verbrauch" der Albumine in der Peripherie zur Synthese von Muskeleiweißen im "Rahmen der allgemeinen anabolen Umstellung" des Körpers.

In der Tat steigt auch die Albuminkonzentration nach Anabolika an, wenn z.B. vorher eine Lebercirrhose (53) oder eine Hepatitis (32,33) bestanden hat. Bei dekompensierter Lebercirrhose kann die Leber dem anabolen Reiz nicht mehr folgen.

Auch ein Albuminverlust bei Nephrose und anderen Nephropathien (32) kann durch vermehrte Synthese nach Anabolika gemildert werden. Die Konzentration steigt an.

KOLLMEIER und MÜLLER (31) beschreiben 1971 bei 39 Siliko-Tbc-Kranken einen hochsignifikanten Anstieg der Albumine im Serum nach Gabe des stark anabolen Metenolons.

Einen ähnlich stark erniedrigten Albuminspiegel wie in den eigenen Untersuchungen finden 1972 LUNDH und GARDNER (36). nach Testosteronönanthas mit immunologischen Methoden.

Auch DICKINSON (10) findet 1969 bei 10 gesunden Männern nach Gabe von 2 x 150 mg Testosteron in Depotform einen (nicht signifikanten) Abfall.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich auf die nicht ohne weiteres vergleichbaren Patientengruppen der verschiedenen Autoren zurückführen.

Ganz allgemein scheint ein Anstieg eher bei Patienten mit vorher vermindertem Albuminspiegel und nach stärker anabolen Substanzen möglich zu sein, wogegen die Androgene bei gesunden bzw. Patienten mit Androgenmangel zu einer Ernied-

drigung des Albuminspiegels führen. Möglicherweise werden sie zur Neusynthese von Muskeleiweißen verbraucht.

Es besteht kein antagonistischer Effekt zu den Oestrogenen, die nach GLEICHMANN (21) ebenfalls zu einer Erniedrigung führen. Er findet bei Schwangeren um 32 % niedrigere Werte als bei Kontrollgruppen.

Das Progestagen scheint nur geringen Einfluß zu haben.

3.3.3 Saures-alpha-1-Glykoprotein

- a) Ein signifikant höherer Spiegel als bei einer gesunden Kontrollgruppe findet sich bei Patienten mit Androgenmangel.
- b) Unter der intramuskulären Therapie mit Testosteronoenanthat ist nach jeder Injektion ein signifikanter Abfall der Konzentration zu verzeichnen.
- c) Nach Mesterolone läßt sich kein deutlicher Effekt beschreiben.

Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zu den in der Literatur angegebenen Befunden.

SEAL und DOE (48) erreichen 1969 nach 2 x 100 mg Testosteron-cyclopentylpropionat einen bescheidenen, aber signifikanten Anstieg der alpha-1-Globulinfraction, die hauptsächlich saures alpha-1-Glykoprotein (Orosomucoid) und alpha-1-Antitrypsin enthält. Aus der Tatsache, daß sich das alpha-1-Antitrypsin nicht signifikant ändert, schließen sie auf einen Anstieg des sauren alpha-1-Glykoproteins.

Auch KRÜSKEMPER (33) findet 1966 einen geringen Anstieg der elektrophoretisch gemessenen alpha-1-Globuline, ohne diese aber statistisch sichern zu können.

Saures alpha-1-Glykoprotein

Statistik	75	80	85	90	95	mg/ 100 ml
Einf. multi-var. Varianz-analyse	Vergleich der Gruppen II, I und III + IV					
$p < 0,05$	81,5 $\pm$ 20 gesunde Kontrollgruppe					
$\emptyset$	91,8 $\pm$ 27 Androgenmangelgruppe					
	90,6 $\pm$ 36 nach Substitution					
Dopp. multi-var. Varianz-analyse	Veränderungen unter Testosteronönanthrat, Gr. III					
$p < 0,01$	96,0 vorher					
	87,5 1. Woche					
	83,4 2. Woche					
	89,0 3. Woche					
	80,3 4. Woche					
	75,3 5. Woche					
Dopp. multi-var. Varianz-analyse	Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV					
$\emptyset$	80,0 vorher					
	81,7 Ende der Therapie					
	80,6 2 Wochen später					

LUNDH and GARDNER (36) beschreiben unter der hohen Dosis von 2 x 400 mg Testosteron-oenanthat/Woche, das entspricht ungefähr einer 10 x höheren Dosierung als der unsrigen, bei den Patienten mit Impotentia coeundi einen geringen Anstieg nur in den ersten Wochen der Behandlung, der aber nach unserer Definition der Signifikanzbreite nicht mehr als statistisch gesichert gelten kann. Bei den Patienten mit Sichelzellanämie ist zweifellos in der ersten Woche eine deutliche Erhöhung festzustellen.

Ein signifikanter Abfall unter oralen Antikonzeptiva und ein noch stärkerer in der Schwangerschaft ist von GLEICHMANN 1972 (21) nachgewiesen worden. Er bezieht sich auf LAURELL und SKANSE (35), die einen antagonistischen Effekt zwischen Östrogenen, die senkend wirken, und Androgenen festgestellt haben.

KOLLMEIER (31) beobachtet keine signifikante Änderung der alpha-1-Globuline.

3.3.4 Alpha-1-Antitrypsin

- a) Die Patienten mit Androgenmangel haben einen hochsignifikant höheren Plasmaspiegel als Normalpersonen. Nach Substitution ist eine fallende Tendenz zu bemerken, die statistisch nicht gesichert werden kann.
- b) Unter Testosteronoenanthat sinken die Werte nach jeder Injektion deutlich ab und normalisieren sich nach ca 3 Wochen wieder.
- c) Nach Gabe von Mesterolone ergeben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Bisher ist der alpha-1-Antitrypsinspiegel unter Gabe von Sexualhormonen nur in wenigen Fällen bestimmt worden.

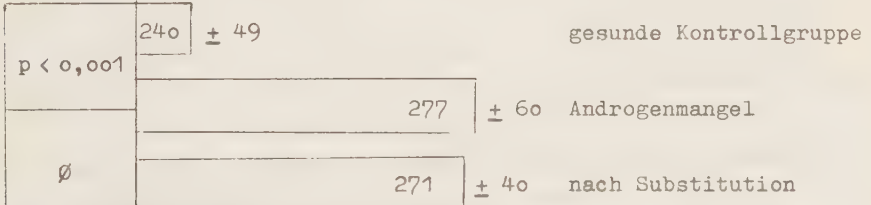
alpha-1- Antitrypsin

Statistik

240 250 260 270 280 290 300 mg/ 100 ml

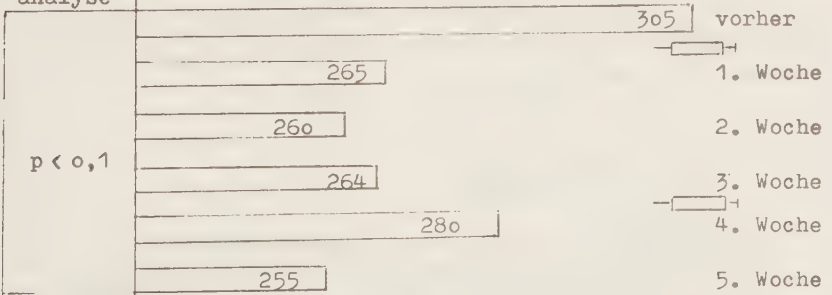
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



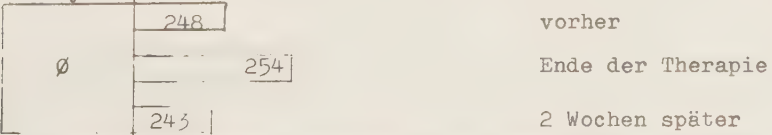
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthas, Gr. III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



Oestrogene bewirken einen enormen Anstieg. Dieser zeigt sich sowohl nach oralen Antikonceptiva als auch in noch stärkerem Ausmaße während einer Schwangerschaft (21, 48).

1969 findet DICKINSON (10) einen signifikanten Konzentrationsabfall des "Trypsin inhibitors" nach der 2. Woche.

SEAL and DOE (48) können im gleichen Jahr keinerlei Änderung des alpha-1-Antitrypsins unter Androgengabe feststellen.

LUNDH and GARDNER (36) beschreiben 1971 einen signifikant höheren Wert des immunologisch gemessenen alpha-1-Antitrypsins nach hochdosierter Therapie.

Die eigenen Beobachtungen mit der relativ niedrigen Testosterondosis stimmen mit denen in der Literatur überein.

Analog zu den erhöhten Befunden unter Oestrogenen sind die Werte bei den Patienten mit einem Defizit an männlichen Sexualhormonen im Vergleich zu gesunden Männern ebenfalls erhöht, aber sie liegen immer noch niedriger als die von GLEICHMANN (21) gefundenen Konzentrationen bei gesunden Frauen (290 mg/100 ml).

3.3.5 Alpha-2-Makroglobulin

- a) Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe haben die Patienten mit Androgenmangel einen signifikant höheren Spiegel. Dieses Niveau wird durch Substitution nur leicht gesenkt.
- b) Unter der zweimaligen Testosteroninjektion ist nur eine leicht fallende Tendenz bemerkbar.
- c) Die kontinuierliche 8-wöchige Therapie mit Mesterolone jedoch zeigt einen Abfall, der 2 Wochen nach Beendigung der Androgenzufuhr am deutlichsten ist.
- d) Interessanterweise zeigen die Patienten mit Gynäkomastie und mit Klinefelter-Syndrom einen überdurchschnittlich hohen Level, der sogar noch über dem Wert von 286 mg/100 ml liegt, wie er bei klinisch gesunden Frauen gefunden worden ist (21).

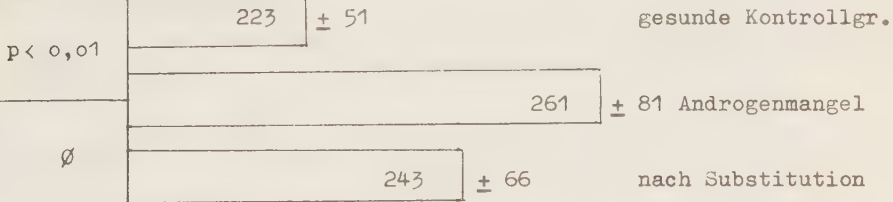
alpha -2- Makroglobulin

Statistik

210 220 230 240 250 260 mg/ 100 ml

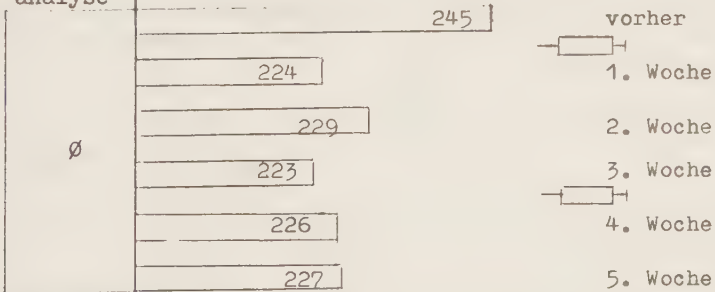
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



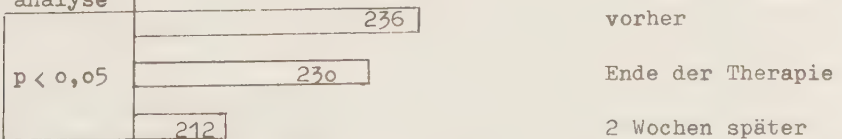
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthrat, Gr III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



Scheffé-Test

Vergleich der Gruppen II, Ia und Ib



Zu berücksichtigen ist aber hier die starke Altersabhängigkeit der alpha-2-Makroglobulinkonzentration.

GANROT and SCHERSTEN (20) finden bei Kindern 2 1/2 fach höhere Werte als bei Erwachsenen.

Bei Neugeborenen besteht die alpha-2-Globulinfraktion zu fast 95 % aus alpha-2-Makroglobulin.

Der Spiegel fällt kontinuierlich bis zu einem Alter von 30 Jahren ab und pendelt sich dann auf diesem Niveau ein. Frauen haben im Durchschnitt einen um 20 % höheren Spiegel als Männer.

Das Molekül wird in der Leber synthetisiert und hat ein Molekulargewicht von ca 1 Mill.

Die beim Morbus Waldenström bestehende Makroglobulinämie gehört elektrophoretisch zu der beta-2-Globulinfraktion.

Die Mehrzahl der Arbeiten, vor allem die älteren, beschreiben einen globalen, elektrophoretisch gemessenen Anstieg der alpha-2-Globulinfraktion (32, 33, 49, 50) unabhängig von der Grundkrankheit.

KOLLMEIER (31) allerdings beschreibt 1971 eine hochsignifikante Abnahme der alpha-2-Globuline bei Siliko-Tuberkulose-Kranken.

Eine weitergehende Auftrennung der Fraktion ist damals noch nicht möglich gewesen.

Nur Haptoglobin konnte über Bindungskapazitäten und Fermentaktivitäten und das Coeruloplasmin über die Serum-Kupferbestimmung in mg % umgerechnet werden.

Diese Befunde ergeben einen starken Anstieg des Haptoglobins unter Androgentherapie, der nahezu die gesamte Veränderung der alpha-2-Globulinfraktion erklären dürfte.

LUNDH and GARDNER (36) finden 1971 mit immunologischen Methoden keine Abweichung des alpha-2-Makroglobulinspiegels.

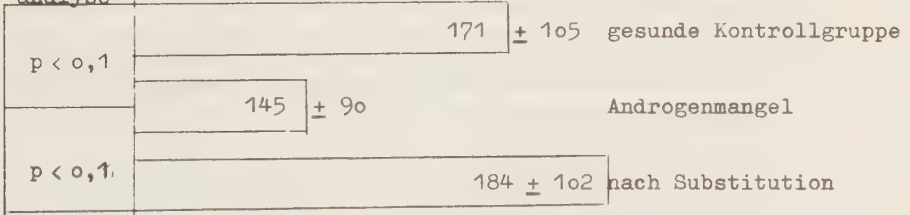
HAPTOGLOBIN

Statistik

130 140 150 160 170 180 190 mg/ 100 ml

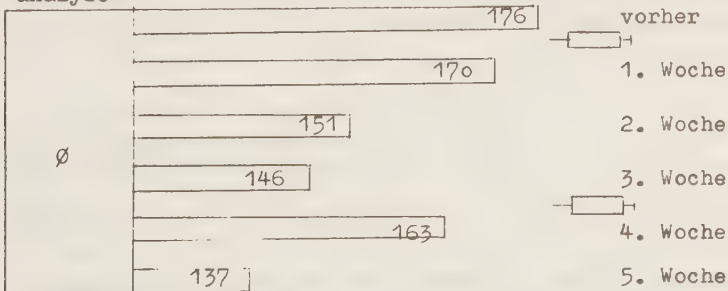
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



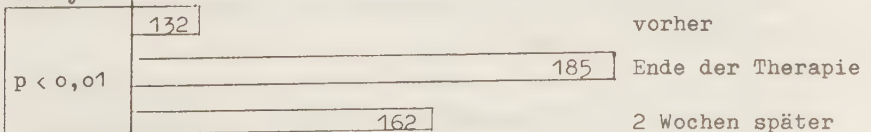
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthas, Gr. III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



3.3.6 Haptoglobin

- a) Die Androgenmangelgruppe läßt einen niedrigeren Durchschnittswert als die gesunde Kontrollgruppe erkennen. Nach Substitution steigt der Spiegel zwar deutlich, aber wegen der starken Streubreite statistisch nicht ganz signifikant an.
- b) Unter Testosteronönanthas scheint die Konzentration zu fallen, was aber statistisch nicht gesichert werden kann.
- c) Ein deutlich signifikanter Anstieg ist nach Mestrolontherapie zu bemerken. Zwei Wochen nach Abschluß der Therapie besteht wieder eine rückläufige Tendenz.

Ein signifikanter Konzentrationsabfall des Haptoglobins unter Oestrogengabe sowie in der Schwangerschaft ist von LAURELL 1968 (35) und mit immunologischen Methoden von GLEICHMANN (21) nachgewiesen worden.

Die bisher beobachteten Veränderungen unter Androgentherapie sind vorwiegend durch Bestimmung der Bindungskapazität des Haptoglobins für Hämoglobin ermittelt und anschließend in mg pro 100 ml umgerechnet worden (Methoden nach Tarukoski bzw. Jayle).

Haptoglobin bildet mit Hämoglobin sehr stabile Komplexe, die Peroxydaseaktivität besitzen. Auch diese kann zur Konzentrationsermittlung benutzt werden.

STUDNITZ (50) registriert in 90 % der Fälle mit Anstieg der alpha-2-Globuline unter Androgentherapie einen stark erhöhten Haptoglobinspiegel.

KRÜSKEMPER (32) ließ die Frage, ob die Zunahme der alpha-2-Globulinfraktion ausschließlich auf eine isolierte Stimulierung der Haptoglobinbildung zurückgeht, noch offen.

DICKINSON und ZINNEMANN (10) berichten 1969 über einen leichten, aber nicht signifikanten Haptoglobinanstieg nach 2 x 150 mg Testosteron-cyclopentyl-propionat bei 10 gesunden jungen Männern.

SEAL and DOE (48) finden 1969 keine Veränderungen in der alpha-2-Globulinfraktion und auch nur einen geringgradigen, nicht signifikanten Anstieg des Haptoglobins.

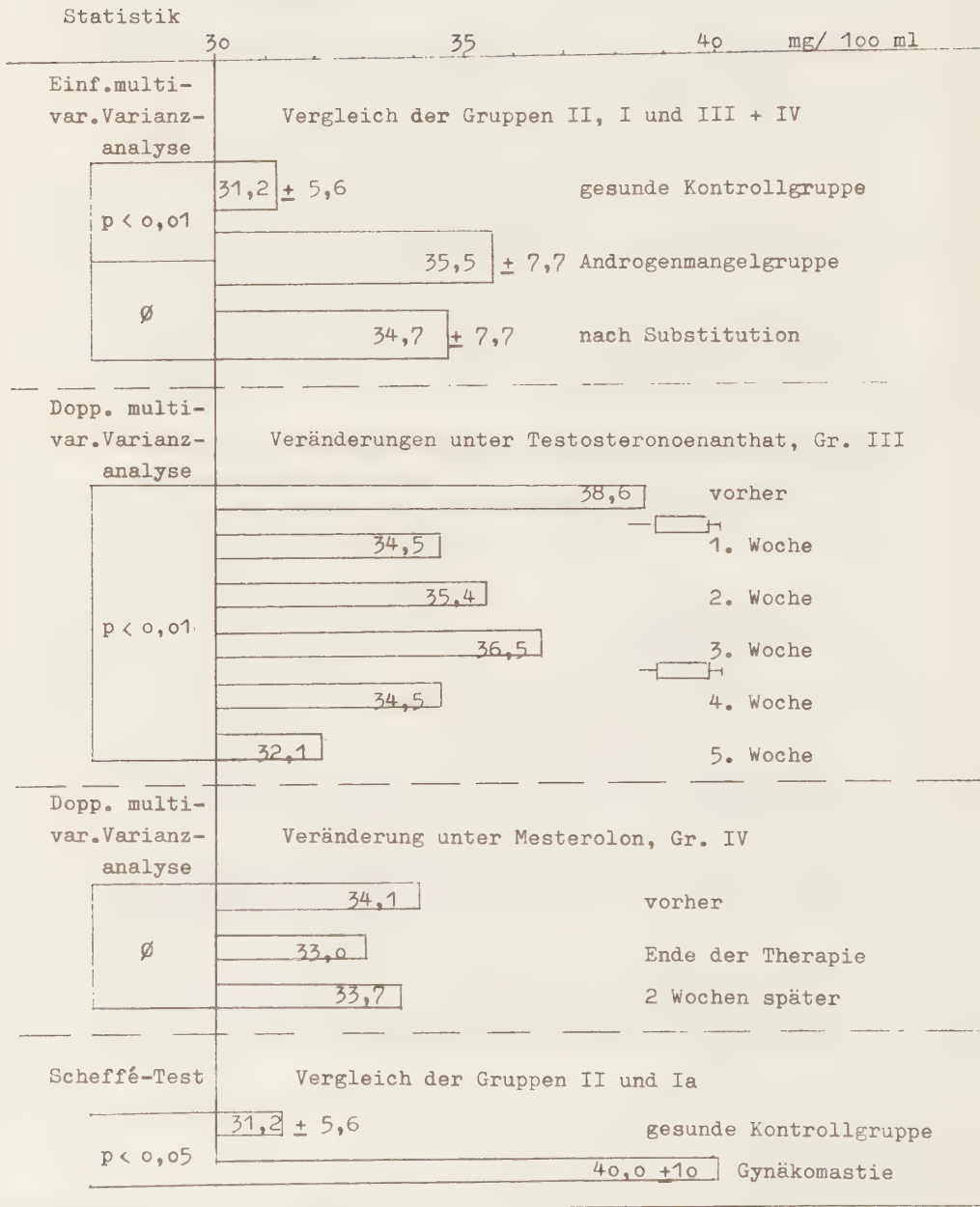
LUNDH and GARDNER (36) haben 1971 bei Androgenmangel-Patienten nach hochdosierter Testosteronönanthatherapie (2 x 400 mg/Woche) einen Anstieg des Haptoglobins von rund 50 mg/100 ml ermittelt, der schon nach der 1. Woche sein Maximum fast erreichte, und sich dann im Verlauf weiterer Wochen kaum mehr steigerte.

Alle diese Befunde, einschließlich der eigenen, sprechen dafür, daß die Haptoglobininbildung in der Leber sicher auch hormonellen Einflüssen unterworfen ist, jedoch wahrscheinlich nicht in dem Ausmaße, wie man es früher annahm.

3.3.7 Coeruloplasmin

- a) Patienten mit Androgenmangel zeigen einen signifikant höheren Coeruloplasminspiegel als gesunde Männer. Nach Substitution ist in der Gesamtgruppe III nach Mesterolone bzw. Testosterongabe ein nur geringfügiger Rückgang zu verzeichnen.
- b) Ein deutlicher Abfall der Coeruloplasminkonzentration ist sowohl nach der 1. Injektion Testosteronönanthats als auch nach der 3 Wochen später gegebenen 2. Injektion vorhanden.
- c) In der Gruppe mit Mesterolone-Therapie kann die Erniedrigung nicht durch statistische Signifikanz gestützt werden.

COERULOPLASMIN



- d) Die 7 Patienten mit Gynäkomastie haben im Schnitt einen noch höheren Coeruloplasminwert als die Gesamtgruppe mit Androgenmangel und liegen somit auch signifikant höher als die gesunde Kontrollgruppe.

Die älteren Coeruloplasminbestimmungen basieren auf der Messung des Serum-Kupferspiegels. Das Kupfer ist komplex gebunden und kann ohne irreversible Schädigung des Proteinkomplexes nicht entfernt werden. Acht Cu-Atome ($= 0,34 \%$) sind fest im Molekül gebunden.

Coeruloplasmin hat die Eigenschaft einer Oxydase.

Die Bestimmung und Umrechnung in mg/100 ml ist sicher mit Schwierigkeiten und einer erheblichen Fehlerbreite belastet (47).

Zuverlässiger und genauer dürften die in letzter Zeit angewandten immunologischen Nachweismethoden sein.

LUNDH and GARDNER (36) finden 1971 eine deutliche Verminderung der mit der radialen Immunodiffusion nach MANCINI (37) gemessenen Coeruloplasminkonzentration nach Gabe von hohen Dosen Testosteronönanthrat über 6 Wochen.

SEAL und DICKINSON (48) können 1969 nur eine abnehmende Tendenz beschreiben, ohne diese aber statistisch sichern zu können.

STUDNITZ (50) sieht nach Gabe von Androgenen nur geringe Abweichungen nach oben und unten.

Eine Bestimmung des Gesamtkupfergehaltes im Serum nach androgenen Substanzen haben JOHNSON and KHEIM (29) vorgenommen.

Bei Frauen finden sie einen signifikant erhöhten, bei Männern einen weniger stark angestiegenen Spiegel des Gesamtkupfers im Serum.

Hieraus kann aber nicht ohne weiteres auf eine gleichsinnige Änderung des Coeruloplasmins geschlossen werden, da Kupfer noch im Serum von verschiedenartigen Transportpro-

teinen gebunden wird.

Unter Oestrogenen hat sich Coeruloplasmin quantitativ am stärksten von den 16 Plasmaproteinen verändert. GLEICHMANN (21) beschreibt unter Ovulationshemmern eine Zunahme von Ca 100 % und in der Schwangerschaft eine Vermehrung von 124 % gegenüber der Norm.

Die früheren Arbeiten von SEAL and DOE (48), DICKINSON (10) und STUDNITZ (49) zeigen die gleichen Ergebnisse.

Der Einfluß von Androgenen scheint längst nicht so gravierend zu sein.

3.3.8 Alpha-2-HS-Glykoprotein

- a) Gegenüber der gesunden Kontrollgruppe zeigt sich bei den Patienten mit Androgenmangel keine Abweichung. Nach Substitution allerdings fällt die Konzentration des alpha-2-HS-Glykoproteins signifikant ab.
- b) Unter der Therapie mit Testosteronönanthrat ergeben sich keine nennenswerten quantitativen Unterschiede. Die Patientengruppe hat vor der Therapie schon einen niedrigen Durchschnittswert.
- c) Nach 8-wöchiger oraler Mesterolongabe jedoch ist der Spiegel signifikant abgesunken und zeigt auch 2 Wochen später noch keine rückläufige Tendenz.

Das niedermolekulare alpha-2-HS-Glykoprotein oder alpha-2-HS-Mucoid gehört elektrophoretisch zu der alpha-2-Globulinfraktion.

Seine Funktion ist bisher noch nicht eindeutig geklärt.

Über eine Beeinflussung durch männliche Sexualhormone ist bisher noch nicht berichtet worden.

alpha-2-HS-Glykoprotein

Statistik

55

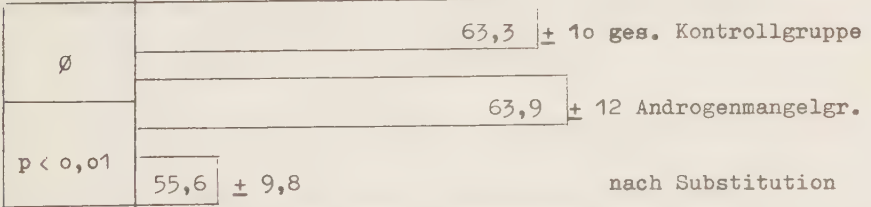
60

65

mg/ 100ml

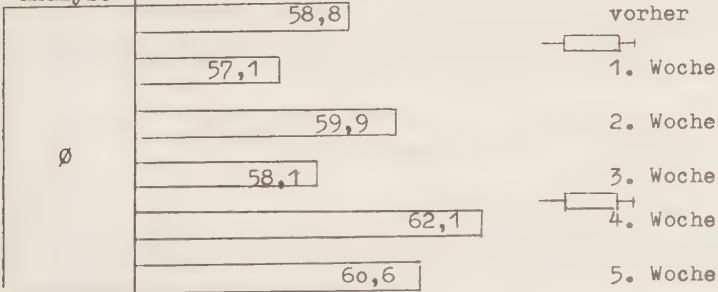
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



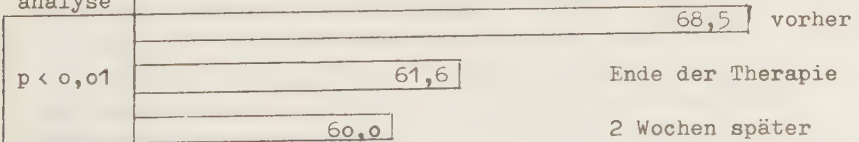
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthat, Gr. III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



Oestrogene bewirken einen Anstieg der Konzentration im Serum.

Orale Antikonzeptiva erhöhen um rund 40 % gegenüber der Norm, und in der Schwangerschaft wird es um ca 72 % vermehrt gefunden.

Testosteronderivate dürften nach unseren Untersuchungen einen antagonistischen Effekt auf dieses Protein ausüben.

3.3.9 Transferrin

- a) Gegenüber der gesunden Kontrollgruppe haben die Patienten mit Androgenmangel einen deutlich niedrigeren Transferrinspiegel, der sich auch nach der Therapie weiter vermindert.
- b) Unter Testosteronönanthas ist zwar auch nach jeder Injektion eine fallende Tendenz zu erkennen, die aber statistisch nicht gesichert werden konnte.
- c) Unter Mesterolonbehandlung steigt die Konzentration ebenfalls nur ganz geringfügig an.

Alle diese nur geringfügigen und nicht einheitlichen Befunde legen die Vermutung nahe, daß rein androgene Substanzen nur wenig Einfluß auf die Konzentration von Transferrin im Serum haben.

Tatsächlich finden GLEICHMANN (21) und vorher MUSA (38) zwar unter Ovulationshemmern und während der Schwangerschaft stark erhöhte Werte, aber sowohl eine kurzfristige als auch jahrelange reine Oestrogenbehandlung führt zu keinerlei Veränderungen des Transferrinspiegels, so daß die Oestrogene als Ursache wahrscheinlich weitgehend ausscheiden dürften.

SEAL, DOE and DICKINSON (48) haben 1969 mit nichtimmunologischen Methoden einen hochsignifikanten Abfall unter 2 x 150 mg Testosteron-cyclopentyl-propionat festgestellt.

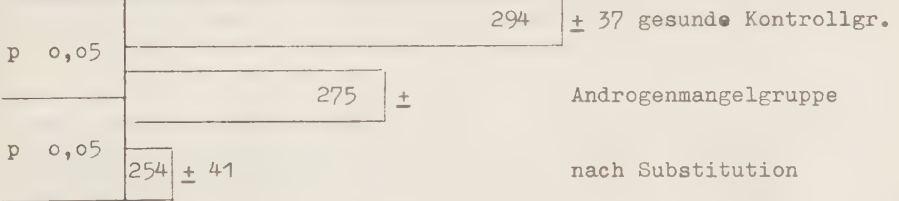
TRANSFERRIN

Statistik

250 260 270 280 290 300 mg/ 100 ml

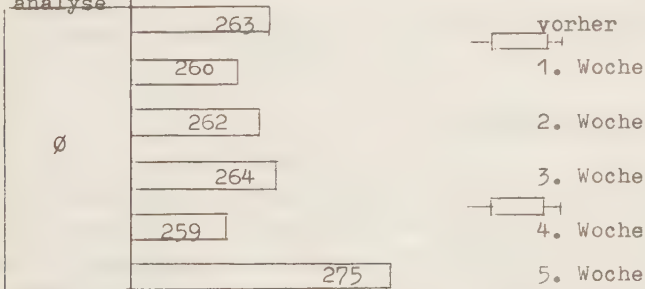
Einf. multi
var. Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



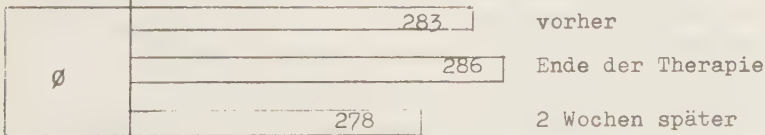
Dopp. multi-
var. Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthat, Gr. III



Dopp. multi-
var. Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



Allerdings hatten die Patienten vor Beginn der Behandlung einen überdurchschnittlich hohen Transferrinspiegel im Serum.

LUNDH and GARDNER (36) beobachteten 1971 den Transferrinspiegel über 6 Wochen mit immunologischen Methoden unter hochdosierter Testosteronenanthat-Therapie. Sie berichten über einen leichten Abfall in der 1. Woche und über einen Wiederanstieg im Verlauf der folgenden 5 Wochen bei 10 Patienten mit Sichelzellanämie.

Die 6 Patienten mit sexueller Impotenz haben die gleichen Ausgangskonzentrationen wie unsere Androgenmangelpatienten und zeigen nach einer geringfügigen Verminderung in der 6. Woche höhere Werte als vor Beginn der Behandlung, ohne daß diese Ergebnisse jedoch statistische Relevanz erhalten können.

Dieses Verhalten entspricht genau unseren Beobachtungen.

3.3.10 Beta-1-a/c-Globulin

- a) Zwischen den beta-1-a/c-Globulinkonzentrationen einer gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit Androgenmangel besteht kein deutlicher Unterschied. Eine signifikante Abnahme aber erreicht man durch Gabe von androgenen Substanzen.
- b) Dies wird noch deutlicher in der Verlaufsbeobachtung unter Testosteronenanthattherapie. Der beta-1-a/c-Globulinspiegel sinkt nach der 1. Injektion am stärksten ab. Nach kurzem Wiederanstieg in der 3. Woche führt die folgende Injektion zu einem weiteren Abfall.
- c) Unter Mesterolongabe ist eine ähnliche Tendenz angedeutet zu erkennen.

beta -1- a/c-Globulin

65 70 75 80 85 mg/ 100 ml

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV

ø	72,7 ± 18	gesunde Kontrollgruppe
	76,6 ± 16	Androgenmangelgruppe
p 0,05	68,4 ± 16	nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthat, Gr. III

p 0,01	84,1	vorher
	69,6	1. Woche
	66,3	2. Woche
	70,0	3. Woche
	66,5	4. Woche
	65,5	5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolon, Gr. IV

ø	68,8	vorher
	67,9	Ende der Therapie
	71,7	2 Wochen später

Das beta-1-a/c-Globulin ist ein Bestandteil des Komplementsystems (C'3) und wird in den Lymphknoten, der Milz, dem Knochenmark und in der Lunge gebildet.

Es dürfte mit dem früher beschriebenen alpha-3A-Globulin und dem beta-1A-Globulin identisch sein, denn es wandert zwischen den alpha-2- und den beta-Globulinen. Über die Möglichkeit einer hormonellen Beeinflussung wird in der Literatur nur wenig berichtet.

LUNDH and GARDNER (36) haben 1971 dieses Globulin unter Testosterontherapie immunoelektrophoretisch gemessen. Trotz ihrer hohen Dosierung können sie nur jeweils eine gering abfallende Tendenz feststellen, die sich jedoch nicht statistisch sichern läßt.

Nach oralen Antikonzeptiva findet GLEICHMANN (21) 1972 einen geringen, aber signifikanten Anstieg (+ 13 %) der beta-1-a/c-Globulinfraktion. Eine reine Oestrogenabhängigkeit hätte aber eine wesentlich stärkere Vermehrung in der Schwangerschaft erwarten lassen. Diese beträgt jedoch nur + 15 %, so daß eine Wirkung des Progestagens nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein gewisser antagonistischer Effekt von Androgenen bzw. Oestrogenen und Progestagenen auf den beta-1-a/c-Globulinspiegel dürfte nach den obenaufgeführten Beobachtungen vorhanden sein.

3.3.11 Beta-2-Glykoprotein

- a) Die Androgenmangelgruppe zeigt nur geringe Erhöhung der beta-2-Glykoprotein I Konzentration gegenüber der gesunden Kontrollgruppe.

Nach Substitution sinkt der Spiegel in der Gesamtgruppe der mit Androgenen behandelten Patienten hochsignifikant ab.

beta-2-Glykoprotein

Statistik

18

19

20

21

22

23

mg/ 100 ml

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV

0,05

21,6

± 4,0 gesunde Kontrollgruppe

p 0,1

23,0

± 4,4 Androg.mangel

p 0,01

19,3

± 5,0

nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthath, Gr. III

21,5

vorher

20,0

1. Woche

19,4

2. Woche

p 0,1

18,4

3. Woche

20,4

4. Woche

20,3

5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolon, Gr. IV

22,1

vorher

21,8

Ende der Therapie

22,1

2 Wochen später

- b) Eine Testosteronönanthatherapie führt in den ersten 3 Wochen zu einer stetigen Abnahme der Konzentration, um dann wieder nahe an den Ausgangswert zurückzukehren. Auch eine 2. Injektion vermag dann keine Veränderung mehr zu erzielen.
- c) Während der oralen Mesterolonebehandlung läßt sich kein quantitativer Unterschied der beta-2-Glykoproteinkonzentration zu den Werten bei Therapiebeginn erkennen.

Das beta-2-Glykoprotein I ist ein erst vor wenigen Jahren entdecktes Protein, über dessen Funktion bisher noch wenig bekannt ist (42, 43).

Eine Beeinflussung durch Sexualhormone ist bisher nur von GLEICHMANN (21) 1972 beschrieben worden. Er hat eine Verminderung von -31,5 % in der Schwangerschaft festgestellt. Auch Ovulationshemmer erniedrigen den beta-2-Glykoprotein I Spiegel, aber trotz weiterer Zufuhr kehrt die Konzentration nach ca 3 Monaten zu ihrem Ausgangswert zurück.

Dieser interessante Verlauf weist Parallelen zu unseren eigenen Beobachtungen auf.

Auch unter Testosteronönanthatherapie kommt es zu einem ähnlichen "Gewöhnungseffekt".

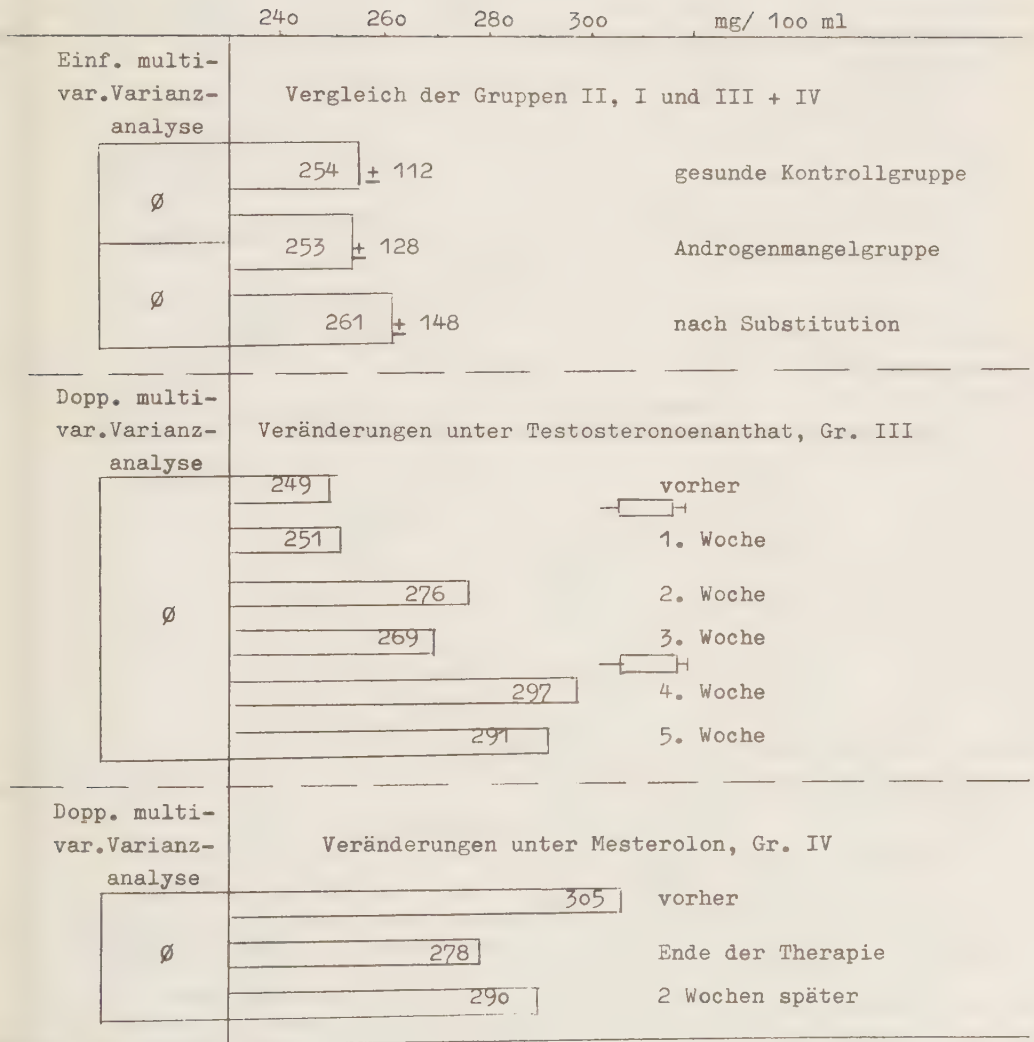
Androgene und Oestrogene scheinen einen weitgehend synergistischen, negativen Effekt auf das beta-2-Glykoprotein I zu haben.

3.3.12 Immunglobuline

IgA

- a) Ein Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe, den Androgenmangelpatienten und dem Zustand nach Substitution ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Ig A



Ig M

Statistik

150

200

250 mg/ 100 ml

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV

$0,05 <$

140 $\pm$ 49

gesunde Kontrollgruppe

$p < 0,1$

169 $\pm$ 97

Androgenmangelgruppe

$\emptyset$

191 $\pm$ 105 nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteroncenanthat, Gr. III

147

vorher

177

1. Woche

186

2. Woche

$p < 0,05$

180

3. Woche

184

4. Woche

193

5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolon, Gr. IV

168

vorher

$p < 0,1$

232 Ende der Therapie

187

2 Wochen später

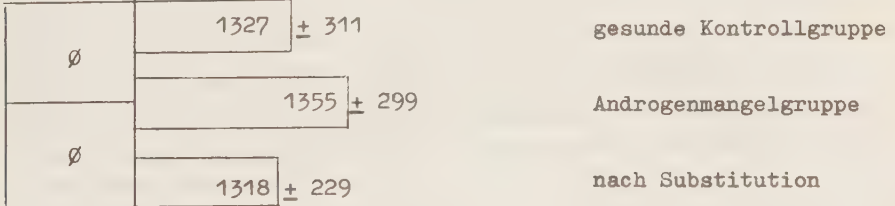
Ig G

Statistik

1300 1400 1500 mg/ 100 ml

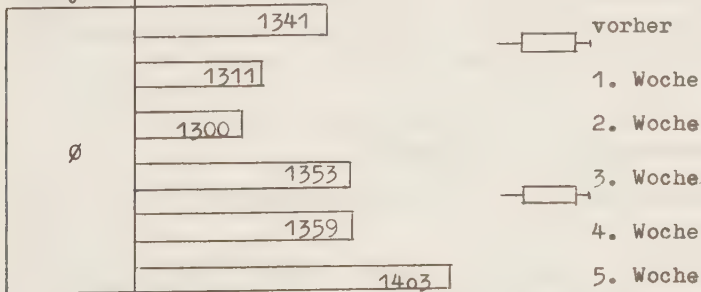
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen II, I und III + IV



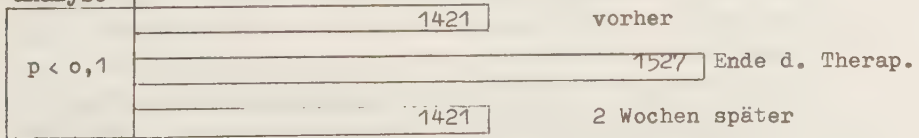
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthrat, Gr. III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



- b) Die Testosteronoenanthatinjektionen führen zu einem Ansteigen der Konzentration, das aber wegen der relativ großen Streubreite keine statistische Relevanz findet.
- c) Unter Mesterolol ist nur eine sinkende Tendenz erkennbar.

IgM

- a) In dieser Immunglobulinfraktion haben die Patienten mit Androgenmangel deutlich höhere Durchschnittswerte als eine gesunde Kontrollgruppe.
- b) Eine Testosteronoenanthatbehandlung läßt die Konzentration von IgM nach jeder Injektion signifikant weiter ansteigen.
- c) Eine deutliche Erhöhung ist auch unter Mesterolol zu erkennen. Nach Abschluß der Therapie fällt der Spiegel wieder ab.

IgG

- a) Beim Immunglobulin G zeigen sich zwischen den drei Gruppen keinerlei Differenzen.
- b) Auch eine parenterale Testosteron-therapie hat praktisch keinen Effekt.
- c) Unter Mesterololgaben ist ein schwacher Anstieg der Mittelwerte erkennbar.

BREUER (7) ist 1963 der Frage nachgegangen, ob anabole Hormone den Gammaglobulinspiegel im Serum senken. Eine eindeutige Antwort darauf konnte er in der Literatur nicht finden, obwohl Untersuchungen bei den unterschiedlichsten Krankheitsbildern mit einer Vielzahl verschiedener Steroide, deren Quotienten anabole/androgene Wirkung erhebliche Unterschiede aufweisen, vorliegen.

Eine eindeutige, statistisch abgesicherte, quantitative Veränderung der elektrophoretisch gemessenen Immunglobulinfraktion ist dabei nie offen zu Tage getreten.

Auch DICKINSON, SEAL and DOE (10) finden 1969 unter Testosteron cyclopentyl-propionat keinerlei Veränderung der Gammaglobuline. Ihre Nachforschungen in der Literatur ergeben unter Oestrogentherapie eine signifikante Erniedrigung nur beim IgA.

LUNDH and GARDNER (36) können 1971 mit der radialen Immundiffusion ebenfalls keinerlei Veränderungen der einzelnen Immunglobulinfraktionen unter hochdosierten Testosterongaben beobachten.

Die Untersuchungen von GLEICHMANN (21) ergeben 1972 nur bei dem IgA einen eindeutigen, negativen Oestrogeneffekt.

Aus allen diesen Befunden läßt sich keine sichere Beeinflussung der Immunglobuline durch androgene Steroide ableiten. Sie dürfte im Wesentlichen anderen Einflüssen unterliegen.

3.3.13 Lipoproteine

Alpha-1-Lipoprotein

a) Hochsignifikant ist der Unterschied zwischen einer gesunden Kontrollgruppe, deren Durchschnittswerte nahe dem von uns verwandten Mischserum (+3 %) liegen, und den Patienten mit einem Androgendefizit (+18 %).

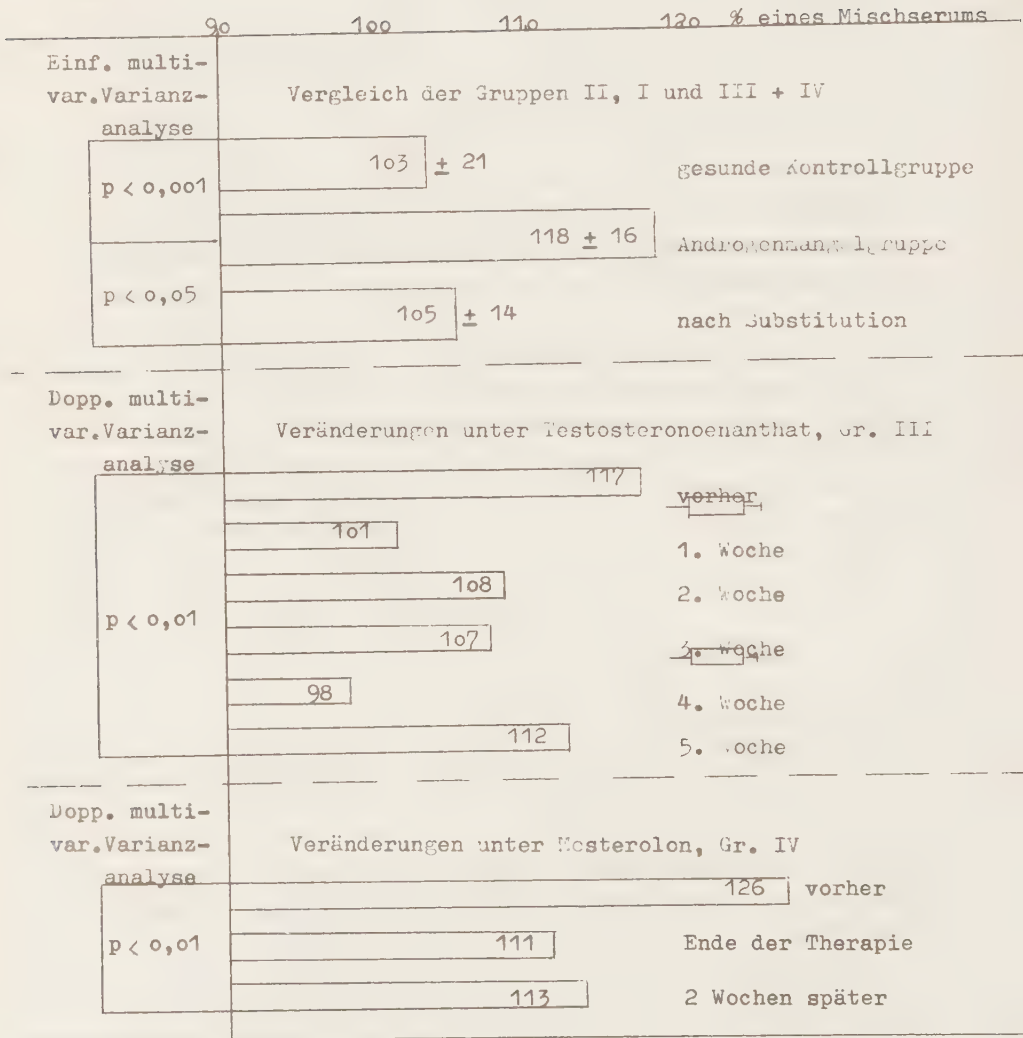
Nach Substitution nähert sich der Wert wieder dem der Kontrollgruppe.

b) Unter Testosteronönanthathat läßt sich nach jeder Injektion eine statistisch sichere Konzentrationsverminderung erkennen. Schon 2 Wochen danach steigt der Gehalt von alpha-1-Lipoprotein wieder an.

c) Auch Mesterolone führt zu einem signifikanten Abfall des Spiegels, der sich 2 Wochen nach Absetzen wieder zu normalisieren beginnt.

alpha-1- LIPOPROTEIN

Statistik



beta-1- LIPOPROTEIN

Statistik

	110	120	130	140	% eines Mischserums
Einf. multi- var.Varianz- analyse	Vergleich der Gruppen II, I und III + IV				
p < 0,001	109	± 22		gesunde Kontrollgruppe	
Ø	129		± 27		Androgenmangelgruppe
	137		± 27		nach Substitution
Dopp. multi- var.Varianz- analyse	Veränderungen unter Testosteronönanthrat, Gr. III				
Ø	136		vorher		
	138		1. Woche		
	139		2. Woche		
	135		3. Woche		
	135		4. Woche		
	135		5. Woche		
Dopp. multi- var.Varianz- analyse	Veränderungen unter Nosterolon, Gr. IV				
0,05 <	129		vorher		
p << 0,1	140		Ende der Therapie		
	128		2 Wochen später		

Beta-1-Lipoprotein

- a) Die Androgenmangelpatienten haben auch hier ein signifikant höheres Konzentrationsniveau als die vergleichbare Kontrollgruppe.
Nach Substitution ist sogar noch eine steigende Tendenz bemerkbar.
- b) Unter der Testosteronbehandlung in Depotform zeigt sich praktisch keine Veränderung.
- c) Die oralen Mesterolongaben führen jedoch zu einem deutlichen Anstieg des beta-1-Lipoproteingehalts. Dieser erreicht 2 Wochen später wieder den Ausgangswert.

Nachdem bekannt geworden war, daß Frauen höhere Konzentrationen an High-Density-Lipoproteins (HDL, - alpha-Lipoproteine) und einen niedrigeren Spiegel an Low-Density-Lipoproteins (LDL, beta-Lipoproteine) haben, beobachteten RUSS, EDER, and BARR (46) erstmals 1953 einen Anstieg des alpha-1-Lipoproteins und einen Abfall der beta-Lipoproteine unter Oestrogentherapie. 1955 berichtet BARR über die entgegengesetzte Wirkung von androgenen Substanzen.

1956 teilen FURMANN and HOWARD (17) mit, daß bei Eunuchen die HDL-Konzentration höher ist als bei nichtkastrierten Kontrollpersonen.

1958 arbeiten FURMANN and HOWARD (18) mit der analytischen Ultrazentrifuge bei einer auflösenden Dichte von 1,210 g/ml und berichten über eine reproduzierbare Verminderung der HDL unter Androgenzufuhr.

Die LDL-Konzentration ändert sich entweder nicht oder aber in der entgegengesetzten Richtung.

Wenn eine LDL-Veränderung unter Androgenen ausbleibt, ändert sich der Gesamtcholesterinspiegel im Serum parallel zu der HDL-Konzentrationsverschiebung, denn die Lipoproteine dienen als Carrier für Cholesterin, Phospholipide, Triglyceride u.a. Das gebundene Cholesterin hängt zu 1/3 am alpha-1-Lipoprotein und zu 2/3 am beta-Lipoprotein.

Es hat sich dann herausgestellt, daß Androgene geeignet sind, Cholesterin und Triglyceride bei Hyperlipämie zu senken.

Gelegentlich verursachen aber C-17 alkylierte androgene oder anabole Steroide, bedingt durch die intrahepatische Cholestase, ein Ansteigen der Fettwerte (17, 18, 19).

1965 mißt CRIDER (9) die Serumlipide und das alpha-1-Lipoprotein im Kaninchenserum und findet beide erniedrigt nach der Gabe von Methyltestosteron.

1969 beschreibt FURMANN (19) die interessante Tatsache, daß Oestrogene wohl die alpha-Lipoproteine erhöhen, daß aber der Gehalt an Cholesterin, das von diesem gebunden wird, abnimmt. Der Cholesterin-/Proteinquotient sinkt also.

Umgekehrt ergeben die Befunde, daß unter Androgentherapie die Konzentration des HDL sinkt und der Cholesteringehalt der Einzelpartikel ansteigt. Da aber Cholesterin nur zu einem Drittel an alpha-Lipoprotein gebunden ist, sinkt trotzdem der Gesamtcholesteringehalt im Serum ab.

ROBINSON (44) untersucht 1964 in einer Doppelblindstudie bei 64 Patienten nach dem 1. Herzinfarkt den Einfluß von täglichen Gaben von Methyltestosteron in Verbindung mit einer Diät, und er findet einen hochsignifikanten alpha-Lipoproteinabfall und einen signifikanten beta-Lipoproteinanstieg.

Auch KRÜSKEMPER (32) faßt 1965 die Beobachtungen bei den verschiedensten anabolen und androgenen Substanzen zusammen, die eindeutig einen Konzentrationsabfall der alpha-(high-density)-Lipoproteine und eine Zunahme der beta-Lipoproteine herbeiführen.

HUSMANN (28) hat 1968 die Auswirkung von 150 mg Mesterolone/die auf die Serumlipide bei 25 Patienten mit Hyperlipämie und Hypercholesterinämie untersucht. Er findet dabei einen signifikanten Abfall der beta-Lipoproteine und aller anderen Lipidfraktionen.

Der Rückgang der Einzelfractionen weist dabei eine Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangswerte auf. Hohe Anfangswerte erfahren den stärksten Rückgang, Werte, die im Normbereich liegen, werden nur geringfügig gesenkt. Diese Beobachtung ist auch schon bei der Verabreichung methylierter Testosteronderivate gemacht worden (44).

Alle die oben erwähnten Befunde sind entweder mit Hilfe der Ultrazentrifuge oder aber mit der halbquantitativen Immunelektrophorese gewonnen worden.

Echte immunologische Messungen mit monospezifischen Seren sind erstmals 1972 von GLEICHMANN (21) unter oralen Antikonzeptiva und während der Schwangerschaft vorgenommen worden.

Er findet einen hochsignifikanten Anstieg des alpha-1-Lipoproteins in der Schwangerschaft und einen weniger starken unter verschiedenen Ovulationshemmern je nach ihrer Oestrogenpotenz.

Der beta-Lipoproteinspiegel ist in der Schwangerschaft und unter verschiedenen Ovulationshemmern ebenfalls stark erhöht. Dies ist wahrscheinlich kein alleiniger Oestrogeneffekt, denn nach reinen Oestrogengaben ist von einer Verminderung der LDL berichtet worden.

Orale Antikonzeptiva mit schwach androgener Restwirkung führen auch zu einem höheren Spiegel als andere.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung mit einer immunologischen Methode stimmen weitgehend mit den oben beschriebenen Befunden überein, wobei ein Abfall der alpha-1-Lipoproteine unter Androgeneinfluß als gesichert angesehen werden kann. Eine quantitative Änderung der beta-1-Lipoproteinkonzentration hängt wahrscheinlich noch von mehreren anderen Faktoren ab.

CHOLESTERIN

Statistik

180 190 200 210 220 230 mg/ 100 ml

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen I und III + IV

$0,05 <$
 $p < 0,1$

219 $\pm$ 45 Androgenmangelgruppe

203 $\pm$ 47

nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthrat, Gr. III

$\emptyset$

212

vorher

213

1. Woche

199

2. Woche

188

3. Woche

185

4. Woche

206

5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV

$p < 0,05$

237 vorher

199

Ende der Therapie

206

2 Wochen später

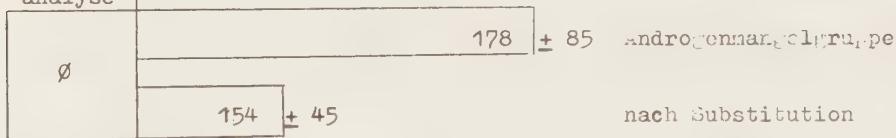
TRIGLYCERIDE

Statistik

140 150 160 170 180 190 mg/ 100 ml

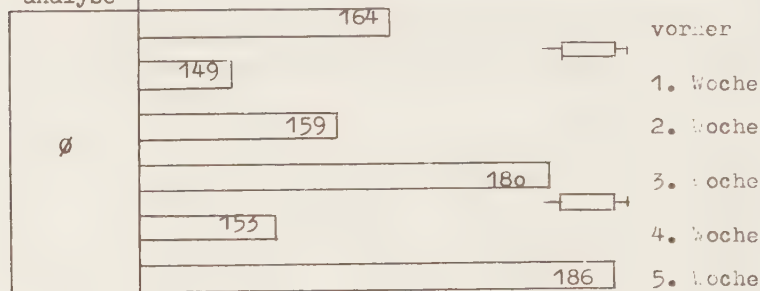
Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen I und III + IV



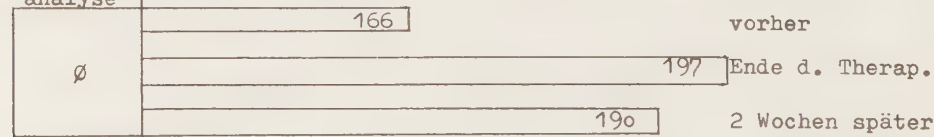
Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronnanthate, Gr. III



Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV



3.3.14 Cholesterin und Triglyceride

Cholesterin

- a) Die Cholesterinkonzentration der Patienten mit Androgenmangel liegen bis auf wenige Ausnahmen im Normbereich.
Nach Substitution mit androgenen Substanzen jedoch fällt der Durchschnittswert um ca 16 mg % ab.
Die geforderte Signifikanzgrenze wird aber nur kanpp erreicht.
- b) Regelmäßige Injektionen eines Depot-Testosteronpräparates führen zu einer Erniedrigung des Cholesterinspiegels (keine Signifikanz wegen der starken Standardabweichung).
- c) Eine Mesterolonebehandlung von 8 Wochen führt zu einem signifikant niedrigeren Cholesterinspiegel, der schon 2 Wochen nach Absetzen wieder eine ansteigende Tendenz zeigt.

Triglyceride

- a) Die Triglyceride der Patienten mit Androgenmangel liegen auch im Normbereich, sie sinken jedoch nach Substitution.
- b) Eine Verlaufsbeobachtung unter Testosteronsubstitution ergibt eine deutliche Verminderung nach jeder Injektion, und einen Wiederanstieg in der 2. Woche danach.
- c) Unter Mesterolongaben scheint der Gehalt an Triglyceriden anzusteigen. Eine Tendenz zur Normalisierung ist schon 2 Wochen später zu erkennen.

Alle diese angeführten Befunde lassen sich leider nicht durch Signifikanzen belegen, da die Streubreite bei den Blutlipiden doch recht groß ist.

Die Tatsache, daß bei Männern im Durchschnitt der Cholesterinspiegel höher liegt als bei Frauen, ist schon lange bekannt.

Tatsächlich ergibt eine Studie von ADLERSBERG 1957 (2) an 1200 gesunden Männern und Frauen in New York folgenden altersabhängigen Anstieg:

Bei männlichen Jugendlichen von 2-19 Jahren bleibt der Spiegel konstant, von 20-33 Jahren steigt er jährlich um ca 3,6 mg an, um dann vom 34.-60. Jahr auf diesem hohen Niveau zu bleiben.

Bei Frauen ergibt sich bis zum 20. Lebensjahr sogar ein leichter Rückgang der Werte, vom 21.-32. Jahr bleibt der Cholesterinspiegel auf recht niedrigem Niveau konstant und erfährt dann einen deutlichen Anstieg um ca 3,2 mg/Jahr vom 33.-58. Lebensjahr, so daß er im Alter sogar über dem Niveau der Männer liegt.

Eine ähnliche Studie ist 1950 von KEYS and MICKELSEN erschienen (Untersuchung an 2056 Personen).

Dieser späte Anstieg bei den Frauen erst in den Jahren kurz vor der Menopause wird als Oestrogenmangeleffekt dargestellt, und es ist nachgewiesen, daß natürliche und künstliche Oestrogene tatsächlich den Cholesterinspiegel senken.

Über die höchsten Cholesterinwerte im Verlauf des weiblichen Zyklus widersprechen sich die Angaben.

OLIVER and BOYD (39) geben den Minimalwert zur Zeit der Ovulation an, wogegen ADLERKREUTZ (1) zu diesem Zeitpunkt die höchsten Werte findet.

Vom Testosteron ist lange Zeit ein antagonistischer Effekt angenommen worden, aber auch hier sind die Ergebnisse nicht eindeutig.

RUSS, EDER and BARR (46) finden nach Methyltestosterongaben in sehr vielen Fällen eine Erhöhung des Cholesterinspiegels, was u.a. auch mit der früher beschriebenen intrahepatischen Cholestase nach Methyltestosteron erklärt werden kann.

FURMAN et al. (19) berichten 1969 über ihre Untersuchungen unter Androgentherapie und finden eine Verminderung der Gesamtcholesterinkonzentration, die sich im wesentlichen an dem Abfall der alpha-Lipoproteine orientiert. Diese Cholesterinverminderung bleibt nur dann aus, wenn die beta-Lipoproteine stärker ansteigen.

Die Triglyceride, die vorwiegend von den Very-low-density-Lipoproteins (VLDL) transportiert werden, sollen nach **Androgengabe**, wie auch VLDL selbst, in geringerer Konzentration vorgefunden werden.

Oestrogene haben auch hier einen ausgeprägten antagonistischen Effekt.

Progestagene haben nur geringe oder keine Auswirkungen auf Serumlipide und Lipoproteine, außer bei solchen mit "androgener Restwirkung".

FURMAN (19) empfiehlt, die lipidsenkenden Eigenschaften in bestimmten Fällen von Hyperlipämie zu erproben. Er warnt nur vor den C-17- methylierten androgenen Steroiden, die eine intrahepatische Mikrocholestase und ein Ansteigen der Blutlipide herbeiführen können.

Die spezielle Verteilung des Cholesterins auf die alpha- und beta-Lipoproteine nach Androgengaben beschreibt er wie folgt:

Androgene vermindern die Konzentration der alpha-1-Lipoproteine (HDL), aber vergrößern den Gehalt an Cholesterinpartikeln.

Oestrogene wirken gegensinnig.

Die Triglyceride, transportiert von den VLDL, verhalten sich ebenso.

Nach Oestrogenzufuhr kann ein Anstieg durch vermehrte Synthese der endogenen Triglyceride, die als triglyceridreiche VLDL an den Blutstrom abgegeben werden, verzeichnet werden (19).

Nach AURELL, CRAMER et al. können auch orale Antikonzeptiva zu einem Anstieg der Triglyceride führen.

HELLMAN, BRADLOW et al. (25) haben 1959 bei 16 Patienten mit Myxödem, Hypercholesterinämie anderer Ursache und bei Normocholesterinämie eine regelmäßige Verminderung des Gesamtcholesterinspiegels nach Androsterongaben gefunden.

Gleichzeitig beobachten sie, daß die endogene Androsteronproduktion bei 6 Patienten mit Myxödem sehr niedrig und bei dem einen kontrollierten hypertyreoten Patienten vermehrt ist.

Die Verabreichung von Trijod-thyronin an euthyreote Personen bewirkt eine gesteigerte Androsteronproduktion. Sie sehen in Androsteron möglicherweise den Prototyp einer neuen Klasse von Substanzen, die für die Behandlung von Hypercholesterinämien nützlich sein könnten.

Von 17 Patienten mit Normo- und Hypercholesterinämie erreicht VAISSMANN 1961 bei 16 Patienten eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels unter Gabe von Testosteronpropionat und Androstenolbenzoat (Gesamtmenge 150 mg).

Besonders ausgeprägt ist die Wirkung bei einem Patienten mit Verschlußikterus. Der Cholesterinwert fällt hier von 6320 mg % auf 2900 mg % ab.

Ebenfalls eine deutliche Verminderung erhöhter Cholesterinwerte beschreibt HUSMAN (28) 1968 unter Behandlung mit anfangs 150 mg und später 75 mg Mesterolone.

Das Ausmaß des Abfalles hängt mit ab von der Ausgangssituation. Höhere Spiegel sinken stärker, Werte im Normbereich werden nur gering gesenkt.

Auch alle anderen gemessenen Fraktionen der Serumlipide, wie Fettsäureester, Gesamtlipide, Triglyceride, freie Fettsäuren, beta-Lipoproteide und freies Glycerin, erfahren einen starken Rückgang.

Der Mechanismus ist noch nicht geklärt. Eine leberschädigende Nebenwirkung ist nie beobachtet worden (32, 33, 34).

Mit 7 verschiedenen anabolen Substanzen behandeln FIEGEL und KUKWA (14) 1966 je 10 Patienten mit degenerativer Myocardschädigung über eine Dauer von 4 Wochen. Eine statistisch sichere Verminderung des Gesamtcholesterins finden sie nach Äthylölestrenol und eine Vermehrung nach Methandrostendon.

Eine Wiederholung des Versuches 1968, diesmal über einen Zeitraum von 6 Wochen, ergibt Veränderungen nach oben als auch nach unten, aber ohne Signifikanzen. Auch bei den Gesamtlipiden und Neutralfetten ist keine Verschlechterung nachzuweisen (15).

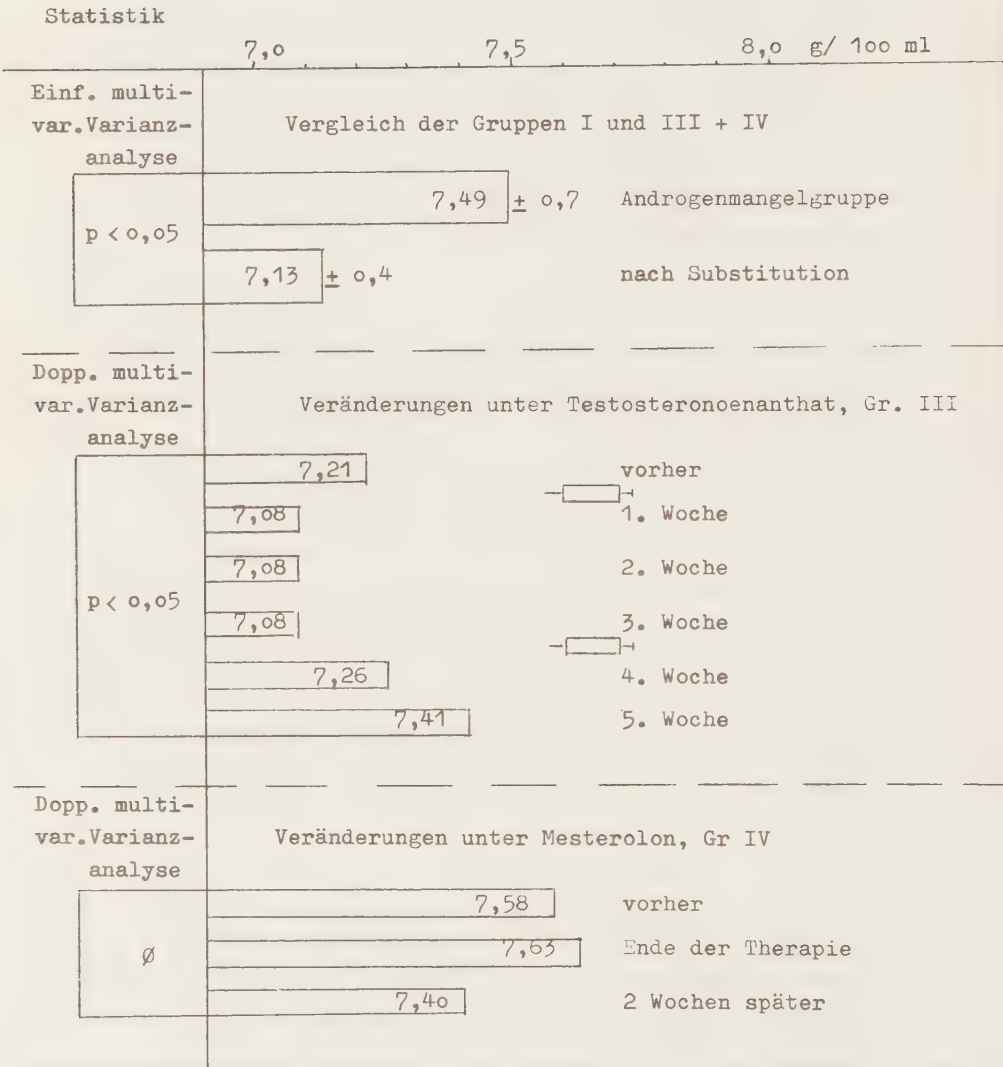
Auch ROBINSON (44) stellt 1964 nach Gabe von 10 mg Methyltestosteron täglich keine quantitativen Unterschiede der Cholesterin- und Triglyceridkonzentration fest.

Die eigenen Untersuchungen können die oben zitierten Ergebnisse nur unterstützen. Da unsere Ausgangswerte alle im Normbereich liegen, ist die negative Veränderung nach unseren relativ niedrigen Dosen auch nur gering ausgeprägt. Sicher aber kann man den höheren Testosteronspiegel des Mannes nicht allein für dessen vermehrte Cholesterinkonzentration und die frühzeitige Arteriosklerose verantwortlich machen.

3.3.15 Gesamteiweiß

- a) Nach Substitution ist der Wert gegenüber dem der Patienten mit Androgenmangel leicht abgesunken, was aber durchaus als statistisch gesichert angesehen werden kann.
- b) Die erste Injektion Testosteronoenanthat führt zu einer geringfügigen Erniedrigung, die 3 Wochen später gegebene 2. Injektion läßt jedoch den Gesamteiweißgehalt über den Ausgangswert ansteigen.

GESAMTEIWEISS



- c) Eine nur mäßige, statistisch unsichere Vermehrung bewirkt Mesterolon.

Die Berichte über Veränderungen des Gesamteiweißgehaltes im Serum sind sehr unterschiedlich und hängen sicher in hohem Maße von der Grundkrankheit der Patienten und dem verabreichten Präparat ab.

KRÜSKEMPER (32) hat die bis 1963 erschienene Literatur zusammengefaßt. Mehrere Autoren berichten danach über gleichbleibende Eiweißwerte, sowie über Verminderung und Vermehrung. Letztere vorwiegend bei chronisch konsumierenden Krankheiten, bei Tumoren, Nephrosen und Hepatopathien, bei denen der Eiweißspiegel vor Behandlungsbeginn niedrig gewesen sein dürfte.

Bei Eunuchen sei der Proteingehalt des Serums unter Gabe von Testosteronpropionat, trotz starker Stickstoffretention, unverändert geblieben.

Die Beobachtung von mehreren Autoren, daß nach Testosteronpropionat ein phasischer Verlauf auftritt, ist besonders interessant, da sie unserer eigenen weitgehend gleicht. Der Eiweißgehalt sinkt zunächst ab, um später auf normale und überhöhte Werte anzusteigen. Man diskutiert als Erklärung die Möglichkeit, daß die durch Testosteronpropionat stark angeregte Neubildung von Gewebseiweiß zum Teil auf Kosten der Serumproteine verläuft (siehe auch Albumin).

1966 beobachtet KRÜSKEMPER (33) in einer eigenen Testserie mit 20 jungen gesunden Männern ebenfalls, nach einer ganz geringfügigen Verminderung des Gesamtproteins in der 3. Woche, einen Wiederanstieg am Ende der 4-wöchigen Behandlungszeit mit Mesterolonacetat 30 mg täglich.

LUNDH and GARDNER (36) finden 1971 ebenfalls eine abfallende Tendenz nach Behandlung mit hohen Dosen Testosteronönanthat, ohne dies jedoch statistisch absichern zu können.

Ob die Serumproteine und speziell das Albumin in der Peripherie "verbraucht" und zur Synthese von Muskeleiweißen herangezogen werden, oder ob das von mehreren Autoren (26, 41) angegebene vermehrte Plasmavolumen zu einem gewissen Verdünnungseffekt führt, ist noch nicht zu beantworten.

3.3.16 Schilddrüsenfunktion

T₃-Test

- a) Der globale Vergleich zwischen den Patienten mit Androgenmangel und nach ihrer Substitution mit beiden Substanzen ergibt praktisch keine Änderung.
- b) Unter Testosteronönanthat steigt der T₃-Testwert jeweils eine Woche nach der Injektion an, um dann auf ein tieferes Niveau abzufallen. Eine Signifikanz kann hier nicht nachgewiesen werden.
- c) Auch Mesterolone führt zu einem deutlichen Anstieg am Ende der Therapie. 2 Wochen später liegt der T₃-Testwert niedriger als der Ausgangswert. Dieses Ergebnis liegt knapp unterhalb der Signifikanzgrenze.

T₄-Test

- a) Nach Substitution der Patienten mit Androgenmangel ist der Gehalt an Thyroxin im Serum geringer.
- b) Testosteronönanthat-Behandlung provoziert regelmäßig eine Verminderung der Schilddrüsenhormone im Serum. Auch dieser Befund liegt nur knapp unter der Signifikanzgrenze.
- c) Nach 8-wöchiger Mesterolonthherapie zeigt sich ebenfalls diese fallende Tendenz, ohne daß sich dies jedoch sichern ließe.

T_3 - TEST

Statistik

-2

-1

0

+1

Abweichung vom
MONITROL R

Normalserum

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen I und III + IV

Ø

$\pm 2,5$

-1,20

Androgenmangelpat.

$\pm 3,2$

-1,21

nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteroncenanthat, Gr. III

Ø

-0,18

vorher

+0,6

1. Woche

-2,05

2. Woche

-1,37

3. Woche

-0,27

4. Woche

-0,92

5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolone, Gr. IV

0,05 <

$p < 0,1$

-1,45

vorher

+0,24 Ende der Therapie

-1,86

2 Wochen später

T_4 - TEST

Statistik

6

7

8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

Einf. multi-
var.Varianz-
analyse

Vergleich der Gruppen I und III + IV

$0,05 <$
 $p < 0,1$

7,66

$\pm 1,4$ Androgenmangelpat.

7,04

$\pm 1,7$

nach Substitution

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Testosteronönanthas, Gr. III

$0,05 <$
 $p < 0,1$

7,59

vorher

7,24

1. Woche

6,16

2. Woche

7,26

3. Woche

6,92

4. Woche

6,72

5. Woche

Dopp. multi-
var.Varianz-
analyse

Veränderungen unter Mesterolon, Gr IV

$\emptyset$

7,27

vorher

7,04

Ende der Therapie

7,72

2 Wochen später

T₃-Test

FISHER and ODDIE (16) untersuchen 1968 die Schilddrüsenfunktion bei 16 euthyreoten jungen Männern, denen 3-4 Wochen lang täglich 20 mg Methyltestosteron verabreicht worden ist.

Sie finden einen hochsignifikanten durchschnittlichen T₃-Anstieg von 1,17 auf 1,39.

CARWAY and DAMMEYER (8) haben 1972 alle die Substanzen in einer Tabelle zusammengestellt, die die T₃- und T₄-Tests negativ oder positiv beeinflussen können.

Androgene und anabole Steroide bewirken hiernach eine Erhöhung des T₃-Testwertes.

Der T₃-Test geht von der Prämisse aus, daß die Menge der Trägerproteine (TBG, TBPA und Albumin) im wesentlichen gleich bleibt.

Unter oralen Antikonzeptiva und auch während der Schwangerschaft ist jedoch der T₃-Test regelmäßig im Sinne einer Hypothyreose verändert.

Die Oestrogene vermehren zweifelsohne die Konzentration des TBG, welches als Hauptträger gilt, so daß mehr freie Kapazitäten vorhanden sind.

Das Präalbumin selbst jedoch scheint nach GLEICHMANN (21) oestrogen-unabhängig zu sein; der Albuminspiegel wird durch Oestrogene sogar gesenkt.

Androgene haben einen negativen Effekt auf das TBG und bewirken meist eine geringe Verminderung von Präalbumin und Albumin.

Der Anteil an radioaktivem ¹³¹J im Albumin und TBPA aber ist von FISHER and ODDIE (16) nach Gabe von Methyltestosteron erhöht gefunden worden, was bedeuten würde, daß die Folgen des stark erniedrigten TBG z.T. durch eine verstärkte Bindungskapazität des TBPA abgefangen wird.

Dies ließe den relativ geringen Anstieg im T_3 -Test erklären, der ja im Gegensatz steht zu dem enormen Abfall unter oralen Antikonzeptiva.

Die eigenen, leicht erhöht gefundenen T_3 -Testwerte, besonders unter den kontinuierlichen Mesterolongaben, entsprechen den Erwartungen. Es scheint aber keine direkte Korrelation zwischen Plasmaproteinen, speziell Präalbumin und Albumin, und den Bindungskapazitäten für Schilddrüsenhormone zu bestehen.

T_4 -Test

Eine negative Veränderung des T_4 -Tests unter Androgentherapie ist nur von CARAWAY und KAMMEYER (8) 1972 beschrieben worden. Sie beziehen sich auf die Angaben in der Literatur, die auf einen Abfall des TBG hinweisen.

Das führt zu der Annahme, daß auch der Gesamtthyroxingehalt im Serum, und damit der T_4 -Testwert, sinken muß.

Die Bindungskapazität des Thyroxinbindenden Globulins (TBG) ist von zahlreichen Autoren nach verschiedenen androgenen und anabolen Substanzen vermindert gefunden worden (4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 27, 36, 45, 48).

Die Abweichungen erlangen aber nicht das Ausmaß, wie es unter Oestrogengabe gesehen wird (21).

HOLVEY (27) hat 1965 die Auswirkungen von verschiedenen Testosteronverwandten auf das TBG gemessen und dabei keine Abhängigkeit von ihrer Androgenität gefunden.

Ein gewisser, wenn auch nicht direkt proportionaler Zusammenhang besteht zwischen dem anabolen Charakter einer Substanz und der Verminderung der Bindungskapazität des TBG.

Die Präparate der eigenen Versuchsreihe haben praktisch ausschließlich androgene Potenz. Das geringe Ausmaß der Abweichungen könnte damit erklärt werden.

ENGBRING (11) sieht unter Testosteronpropionat und Methyltestosteron ebenfalls nur eine geringe Verminderung.

Ein Ansteigen der Bindungskapazität des Thyroxinbindenden Präalbumins (TBPA) und eine deutliche Verminderung des Proteingebundenen Jodes (PBJ) ist gleichzeitig von vielen der obengenannten Autoren unter den verschiedensten Substanzen gemessen worden.

Eine Vermehrung des Präalbumins selbst können wir unter den verabreichten Anrogenen nicht bestätigen. Es muß hier wahrscheinlich eine Erhöhung der Bindungskapazität durch Vermehrung der Haftstellen ohne entsprechende Trägerproteinvermehrung diskutiert werden.

Albumin, das ja auch als "Reserveträger" des Thyroxins gilt, ist unter der Androgenbehandlung auch gering abgefallen.

Ein immunologischer Nachweis des TBG ist zur Zeit der eigenen Bestimmungen noch nicht möglich gewesen.

4 Zusammenfassung

Plasmaproteinveränderungen unter Oestrogen- und Progestagen-therapie sind bekannt (21). Untersuchungen über Veränderungen des Serumeiweißbildes nach Gabe von androgenen Substanzen sind nicht sehr zahlreich und die Ergebnisse widersprüchlich. Die Proteinfraktionen wurden bisher vornehmlich mit der Papierelektrophorese bestimmt. Eine quantitative Messung einiger Plasmaproteine mit immunologischen Methoden unter Androgentherapie erfolgte erstmals 1971 von LUNDH und GARDNER (36).

Ziel unserer Untersuchung war es, an Hand von 16 Plasmaproteinen erstens Differenzen zwischen Patienten mit Androgenmangel und Gesunden aufzudecken und zweitens Veränderungen unter Substitution mit zwei androgenen Substanzen zu erfassen, von denen die eine per os, die andere intramuskulär appliziert wurde. Bestimmt wurde außerdem das Serumcholesterin, die Triglyceride, die Eiweißbindungssättigung für Schilddrüsenhormone (T_3 -Test) und die Thyroxinkonzentration im Serum (T_4 -Test) sowie das Gesamteiweiß.

Material und Methodik

Bei 50 männlichen Patienten mit Potenz- und Fertilitätsstörungen (Abb. 1) war ein Androgendefizit teils durch Testosteronbestimmung im 24 h-Urin nachgewiesen, teils durch Beurteilung der Ejakulat-Fruktose als sehr wahrscheinlich angenommen worden. Zur Substitution verabreichten wir 12 Patienten 250 mg Testosteronoenanthat (Testoviron^R-Depot) intramuskulär in 2-3 wöchentlichen Abständen, 24 andere nahmen 8 Wochen lang täglich 100 mg Mesterolone (Proviron^R) oder Placebo im doppelten Blindversuch ein. Bei 7 Patienten mit chromosomal gesicherten Klinefelter-(xy)-Syndrom und 7 Probanden mit Gynäkomastie konnten nur die Nullwerte bestimmt werden. Die gesunde Kontrollgruppe entsprach in der Anzahl und Altersverteilung exakt dem Patientenkollektiv.

Die Messung der 16 Plasmaproteine erfolgte mit der eindimensionalen Immunodiffusion nach OUDIN (40), in einer nach RAPP (43) und später GLEICHMANN (21) modifizierten Methode, die statistische Auswertung mit der multivariablen Varianzanalyse und dem SCHEFFÉ-Test.

Ergebnisse

Die Ergebnisse gliedern sich wie folgt:

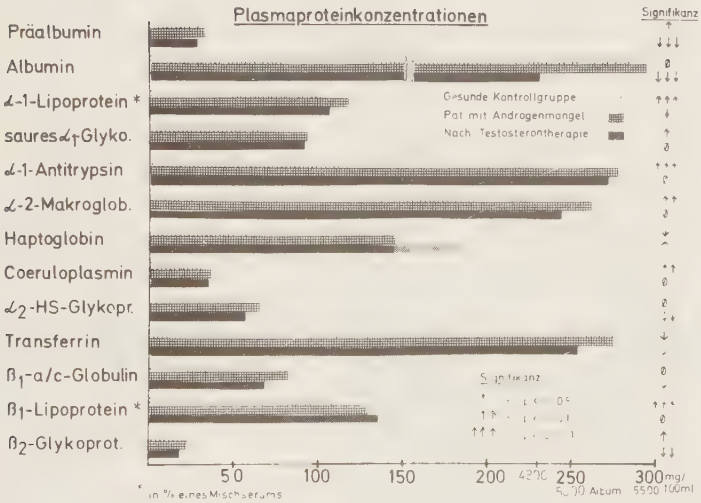
- a) Die Patienten mit Androgenmangel (in Abb. 1 jeweils der mittlere, karierte Balken) zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (jeweils der obere helle Balken) bei 7 Plasmaproteinen z.T. hochsignifikante Konzentrationsdifferenzen.

Diese Abweichungen werden, außer bei Transferrin und beta-Lipoprotein, durch Testosterontherapie (der untere, schwarze Balken) weitgehend, z.T. sogar überschießend ausgeglichen.

- b) Während der wiederholten intramuskulären Testosterongaben stellen wir periodische Konzentrationsschwankungen in dem beobachteten Zeitraum von 5 Wochen fest. Abb. 2 verdeutlicht den statistisch signifikanten Abfall der Mittelwerte von alpha-1-Lipoprotein, saurem alpha-1-Glykoprotein, Coeruloplasmin und von beta-1-a/c-Globulin, sowohl nach der ersten, als auch nach der 3 Wochen später gegebenen 2. Injektion. Eine abfallende Tendenz weisen ebenso die Konzentrationen von Albumin, alpha-1-Antitrypsin, alpha-2-Makroglobulin und Transferrin auf, während Haptoglobin und IgM therapieabhängig ansteigen. Der Cholesterinspiegel sinkt nach jeder Injektion ab, dagegen verhalten sich die Triglyceride unterschiedlich. Diese Veränderungen lassen sich statistisch nicht sichern. Der T_3 -Wert erscheint leicht erhöht, der Thyroxingehalt und das Gesamteiweiß sind signifikant erniedrigt.

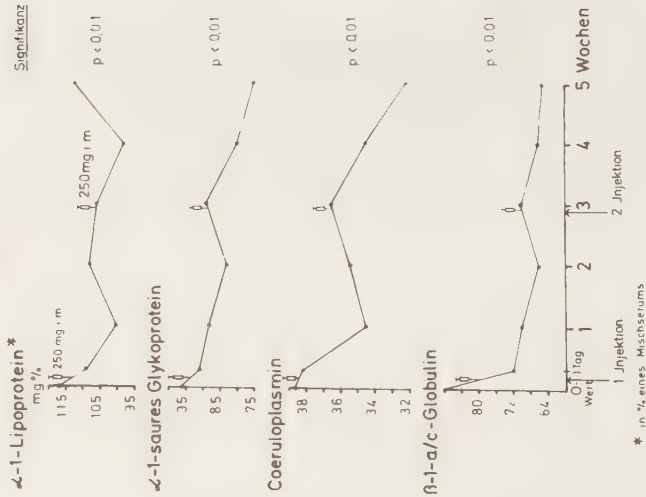
- c) Die Gruppe mit peroraler Mesterolonalapplikation (siehe Abb. 3) läßt beim Albumin, alpha-1-Lipoprotein, alpha-2-HS-Glycoprotein, wie auch beim Cholesterin einen signifikanten Abfall der Mittelwerte erkennen, wogegen der Haptoglobinspiegel signifikant und der beta-1-Lipoproteingehalt weniger stark ansteigen. - In der vergleichbaren Placebogruppe ändern sich die entsprechenden Plasmaproteinkonzentrationen unwesentlich. Auf Grund der beschriebenen Plasmaproteinkonstellationen konnten wir mit Hilfe des Computers bei 75 %iger Treffsicherheit einen Testosteronmangel bzw. eine bereits erfolgte Substitution feststellen.
- d) Die Ausgangswerte der Patienten mit Klinefelter-Syndrom zeigen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe einen signifikant höheren Spiegel des alpha-2-Makroglobulins, während die Patienten mit Gynäkomastie zusätzlich noch einen signifikant erhöhten Coeruloplasminwert aufweisen, wie dies auch unter Oestrogentherapie der Fall ist.

Es führt also ein Androgenmangel zu signifikanten Verschiebungen des Serumeiweißbildes, die durch Substitution wieder zu normalisieren sind. Die Veränderungen unter Androgentherapie sind erwartungsgemäß weitgehend denjenigen entgegengesetzt, die unter Oestrogentherapie auftreten (21). Während bereits niedrige Oestrogengaben zu wesentlichen Serumeiweißänderungen führen, lassen sich erst durch relativ hohe Dosen androgener Substanzen die von uns beschriebenen Effekte erzielen.

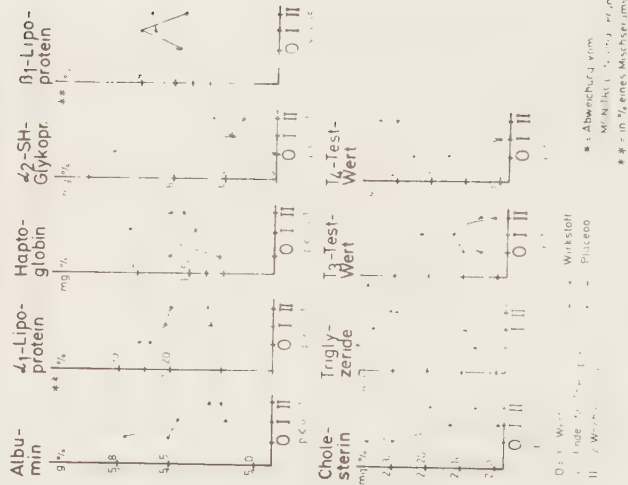


Plasmaproteinveränderungen unter Testosteron-

geanthat



Plasmaproteine unter Mesterolon



LITERATURVERZEICHNIS

1. Adlerkreutz, H.,
Eisalo, A., Heino, A.,
Luukkatnen, T. et al. Investigations and the effect of
an oral contraceptive and its
components on liver function, serum
proteins, copper, caeruloplasmin
and gamma-Glutamylpeptidase in
postmenopausal women.
Scand. J. Gastroent. 18:273 (1968)
2. Adlersberg, D. Hormonal Influence on the Serum-
Lipids.
Am. J. Med. 23:769 (1957)
3. Bierman, L. Oral Contraceptives, Lipoproteins
and Lipid Transport. Aus:
Metabolic - Effects of Gonadal Hor-
mones
Salhanic, Plenum Press, N.Y. 1969,
p:207
4. Braverman, L.E. and
Ingbar, S.H. Effects of Norethandrolone on the
Transport in Serum and Peripheral
Turnover of Thyroxine.
J. Clin. Endocrin. 27:389 (1967)
5. Braverman, L.E.
Socolow, E.L., Woeber,
K.A. and Ingbar, S.H. Effect of Norethandrolone on the
Metabolism of ¹²⁵I-Labeled Thyro-
xine-Binding Praealbumin.
J. Clin. Endocr. 28:831 (1968)
6. Braverman, L.E.,
Avruskin, T., Ingbar,
S.H. et al. Effects of Norethandrolone on the
Transport and Peripheral Metabolism
of Thyroxine in Patients Lacking
Thyroxine-Binding Globulin.
J. Clin. Invest. 50,8:1644 (1971)
7. Breuer, H. Senken anabole Hormone den Gamma-
globulinspiegel im Serum?
Dtsch.med.Wschr. 88,40:1961 (1963)
8. Caramay, W.T. and
Kammeyer, G.W. Chemical Interference by Drugs and
other Substances with Clinical
Laboratory Test Procedures.
Clin. Chim. Acta 41,1:395 (1972)
9. Crider, Q.E. Bradford,
R.H. and Furman, R.H. Effect of Methyltestosterone on the
Protein Moiety of Canine Serum alpha-
Lipoproteins.
Circulation 32,4, Suppl. II:8 (1965)

10. Dickinson, P., Zinneman, H.H. Swaim, W.R., Doe, R.P. and Seal, U.S. Effects of Testosterone Treatment on Plasma Proteins and Amino Acids in Men.
J Clin. Endocr. 29:837 (1969)
11. Engbring, N.H. and Engstrom, W.W. Effects of Estrogen and Testosterone on Circulating Thyroid Hormone.
J. Clin. Endocr. Metab. 19:783 (1959)
12. Federman, D.D., Robbins, J. and Rall, J.E. Effects of Methyltestosterone on Thyroid Function, Thyroxine Metabolism, and Thyroxin-Binding Protein
J. Clin. Invest. 37:1024 (1958)
13. Feldman, E.B. and Carter, A.C. Endocrinologic and Metabolic Effects of 17-alpha-Methyl-19-Nortestosterone in Women.
J. Clin. Endocrin. 20:842 (1960)
14. Fiegel, G., Bargheer, R. und Kukwa, D. Beeinflussung des Lipidhaushaltes durch anabole Substanzen.
Arzneimittel-Forsch. 16:202 (1966)
15. Fiegel, G. und Kukwa, D. Experimentelle Studie über das Verhalten der Blutlipide während längerer Einwirkung verschiedener anaboler Steroide.
Arzneimittel-Forsch. 18:452 (1968)
16. Fisher, D.A. and Oddie, T.H. Effect of Methyl Testosterone on Thyroxine Metabolism and on Triiodothyronine Kinetics.
J. Clin. Endocr. 28,12/1690 (1968)
17. Furman, R.H., Howard, R.P. and Imagawa, R. Serum Lipid and Lipoprotein Concentrations in Castrate and Noncastrate Institutionalized Male Subjects.
Circulation 14:490 (1956)
18. Furman, R.H, Howard, R.P., Norcia, L.N. and Keaty, E.C. The Influence of Androgens, Estrogens and Related Steroids on Serum Lipids and Lipoproteins.
Amer. J. Med. 24:80 (1958)
19. Furman, R.H. Gonadal Steroid Effects on Serum Lipids
aus
Metabolic Effects of Gonadal Hormones Salhanic, Plenum Press, N.Y. 1969
p.247
20. Ganrot, P.O. and Scherstén, B. Serum alpha-2-Macroglobulin Concentration and its Variation with Age and Sex.
Clin. Chim. Acta, 15:113 (1967)

21. Gleichmann, W. Das Verhalten der Serum-Konzentrationen von 16 Plasmaproteinen während oraler Antikonception und am Ende der Schwangerschaft. Inaugural-Dissertation, Bereich Humanmedizin der Justus Liebig-Universität, Gießen
22. Grebe, S.F. Untersuchungen zur in-vitro-Schilddrüsendiagnostik mit radioaktivem Trijodthyronin (T_3 -Test) Strahlentherapeutik 138:162 (1969)
23. Grebe, S.F. und Doepp Mitteilung Nr. 3 Jahrestagung der Gesellschaft für Nuclearmedizin, 1970 in Hannover
24. Grossman, J. and Yalow, A.A. Effects of Anabolic Steroids on Albumin Metabolism. J. Clin. Endocr. 25:698 (1965)
25. Hellman, L., Bradlow, H.L. et al. Thyroid-Androgen Interrelations and the Hypocholesteremic Effect of Androsterone. J. Clin. Endocr. Metab. 19:936 (1959)
26. Hoffenberg in: Groß, F. (ed.), Protein Metabolism, Influence of Growth Hormone, Anabolic Steroids and Nutrition in Health and Disease. Springer Verlag, Berlin 1962, p:424
27. Holvey, D.N., Gutler, R.E. and Dowling, J.T. Thyroxine-Binding by the Thyroxine-Binding Globulin as a Measure of the Anabolic Activity of Congeners of Testosterone. Metabolism 14,8:891 (1965)
28. Husmann, F., Suchan, P. und Gross, W. Über die Einwirkung von 1-alpha-Methyl-5-alpha-Androstan-17-beta-ol-3-on auf den Serumlipidspiegel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74:964 (1968)
29. Johnson, N.C., Kheim, T. and Kountz, W.B. Influence of Sex Hormones on Total Serum Copper. Proc. soc. Exp. Bio. Med. 102:98 (1959)
30. Kennedy, J.A. and Abelson, D.M. Determination of Serum Thyroxin Using a Resin Sponge Technique. J. Clin. Path. 20:89 (1967)

31. Kollmeier, H. und Müller, H.O. Abnahme der alpha-2-Globuline nach Verabreichung von 1-Methyl-Androstenolon-önanthat. Arzneimittel-Forsch. 21:673 (1971)
32. Krüskemper, H.L. Anabole Steroide, Thieme, Stuttgart, 1965
33. Krüskemper, H.L. Der Einfluß von Testosteronpropionat und 1-Methyl-1-androstenolon auf Blutgerinnungsfaktoren, Bromsulphataleinretention und Serumenzyme als Parameter der Leberfunktion. Klin. Wschr. 44,19:1127 (1966)
34. Krüskemper, H.L. Zur klinischen Pharmakologie synthetischer Androstanderivate. Verh. dtsch. Ges. Endokr. 13:144 (1968)
35. Laurell, C.B. and Skanse, B. Estrogens and Plasma Orosomucoid. J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 23:214 (1963)
36. Lundh, B. and Gardner, F.H. The Effect of Testosterone in Pharmacological Doses on Plasma Volume and on Some Serum Proteins in Patients with Sick Cell Anemia and in Sexually Impotent Men. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 28:71 (1971)
37. Mancini, G., Carbonera, A. and Heremans, J.P. Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immuno-diffusion. Immunochemistry 2:235 (1965)
38. Musa, B.U., Seal, U.S. and Doe, R.P. Elevation of Certain Plasma Proteins in Men Following Estrogen Administration: a Dose-Response Relationship. J. Clin. Endocrin. 27:1463 (1967)
39. Oliver, M.F. and Boyd, G.S. The Influence of the Sex Hormones on the Circulatory Lipids and Lipoproteins in Coronary Sclerosis. Circulation 8:641 (1953)
40. Ouding, J. Méthode d'analyse immuno-chimique par précipitation spécifique en milieu gélifié Compt. Rend. Acad. Sc. 222:115 (1946)

41. Preedy, J.R.K. The Effects of Gonadal Hormones on Water and Electrolyte Metabolism in the Human.
aus
Metabolic Effects of Gonadal Hormones Salhanic, Plenum Press, N.Y. 69, p:422
42. Rapp, W. Tabellarische Synopsis der Immuno-Elektrophoretisch darstellbaren Serumproteine
aus
Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Band, Springer, Berlin 1966
43. Rapp, W., Weiss, M. und Horsch, A. Geldiffusion nach Oudin zur quantitativen Erfassung von Serumproteinen. Ärtzl. Lab. 17: 245-253, 309-317 (1971)
44. Robinson, R.W., Lebeau, R.J. and Cohen, W.D. Effects of Methyl Testosterone Upon Serum Lipids.
J. Clin. Endocr. 24,8:708 (1964)
45. Rosenberg, I.N., Ahn, G.S. and Mitchel, M.D. Effects of Anabolic Steroids Upon Circulating Thyroid Hormones.
J. Clin. Endocrin. 22:612 (1962)
46. Russ, E.M., Eder, H.A. and Barr, D.P. Influence of Gonadal Hormones on Protein-Lipid Relationships in Human Plasma.
Amer. J. Med. 19:4 (1955)
47. Schumacher, G. und Schlumberger, H.D. Über Veränderungen der alpha-2-Globuline im Serum
Dtsch. med. Wschr. 88:645 (1963)
48. Seal, U.S. and Doe, R.P. Protein and Amino Acid Metabolism.
aus
Metabolic Effects of Gonadal Hormones Salhanic, Plenum Press, N.Y. 1969 p: 285
49. Studnitz, W.v. and Berezin, D. Das Verhalten der elektrophoretischen Proteinfraktionen im Serum von Frauen nach Gaben von androgenen und östrogenen Hormonen.
Klin. Wschr. 34:1239 (1956)
50. Studnitz, W.v. Effect of Androgens on alpha-2-Globulins in Women.
J. Clin. Endocr. 17:910 (1957)
51. Tausk, M. Pharmakologie der Hormone.
Thieme Verlag, Stuttgart 1970
52. Vaissman, I., Cantisano, L. und Granato, P.O. Über die blutcholesterolsenkende Wirkung androgener Hormone.
Ärtzl. Forschung 15, 11:530 (1961)

53. Weller, O. Therapeutische Erfahrungen mit der
 eiweißanabolen Substanz Methenolon.
 Med. Welt: 1585 (1963)
54. Wynn, V. and in: "Metabolic Effects of Gonadal
 Doar, J. Hormones and Contraceptive Steroids"
 edited by H.A. Salhanik, Plenum Press,
 N.Y. 1969
55. Dörrhöfer, H.H., Einfluß androgener Hormone auf
 Medau, H.J., quantitativ gemessene Plasmaproteine
 Bosse, H.G., Verb. Dtsch. Ges. inn. Med. 79:1255-
 Bachmann, G.W. 1258 (1973)

Lebenslauf

Am 18.3.1947 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Hans Dörrhöfer und seiner Ehefrau Maria, geb. Kohl, in Flörsheim geboren.

- 1953 Einschulung in Flörsheim am Main
- 1957 Immanuel Kant-Gymnasium, Rüsselsheim
- 1966 Abitur, naturwissenschaftlicher Zweig
 Beginn des Medizinstudiums an der J.W. Goethe-
 Universität, Frankfurt
- 1968 Ärztliche Vorprüfung in Frankfurt
- 1969 Studium in Wien
- 1970 Studium in Mainz
 Wechsel nach Gießen
- 1972 Medizinisches Staatsexamen an der Justus Liebig-
 Universität, Gießen
- 1973 Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit auf dem
 79. internationalen Kongreß für Innere Medizin
 in Wiesbaden (55)

